Gismar Ziegler

Psychophysiologische und psychopharmakologische Untersuchungen von Schlaf und Schlafstörungen

Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Sozialwissenschaft
in der Fakultät
für Sozial- und Verhaltenswissenschaften
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

1981

Gismar Ziegler

Psychophysiologische und psychopharmakologische Untersuchungen von Schlaf und Schlafstörungen

Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Sozialwissenschaft
in der Fakultät
für Sozial- und Verhaltenswissenschaften
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

1981

Gedruckt mit Genehmigung
der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften
der Universität Tübingen

Hauptberichterstatter: Prof. Dr. Christian Becker-Carus
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dieter Jeschke
Prof. Niels Birbaumer
Dekan: Prof. Dr. Johannes Neumann
Tag der mündlichen Prüfung: 16. Juni 1981

Stuwe-Druck, Tübingen

0. Vorwort: Die vorliegende Arbeit entstand auf die Anregung und Vermittlung von Dr. Christoph Lücke, der mich im Sommer 1978 Im Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart in die Innere Medizin einführte. Durch seine Vermittlung entstand der Kontakt zu Herrn PD Dr. U. Klotz und Herrn Prof.Dr.Dr. H. Wisser, die mit großer Geduld und sehr viel Interesse die gemeinsame Planung und Durchführung der Schlafstudie ermöglichten. Ihnen möchte ich hiermit meinen Dank aussprechen.
Über Herrn Klotz kam der Kontakt zu Herrn Dr. Kapp von der Firma Hoffmann LaRoche zustande. Herr Dr. Kapp ließ durch seine großzügige Unterstützung und hilfreiche Art die Studie Wirklichkeit werden; dafür gilt ihm mein besonderer Dank.
Mein Dank gilt ferner meinen Freunden am Psychologischen Institut der Universität Münster, Herrn Prof.Dr. Christian Becker-Carus, Dipl.-Psych. Thomas Heyden, Dipl.-Psych. Lothar Ludwig und Dipl.-Psych. Angelika Kelle. Christian möchte ich vor allem für seine Geduld mit meinem Arbeitsstil und die Möglichkeit die Studie durchzuführen danken, Thomas für seine ruhige, gelassene, jederzeit konstruktive Hilfe, Lothar für die vielen Nächte im Schlaflabor, die ihn selbst viel Schlaf kosteten und für die unermüdliche Hilfe bei der Computerauswertung und Angelika für die Bereitschaft, Interviews mit den Patienten durchzuführen und für Ihre Anwesenheit. Ohne sie, die mich in all meinen Launen ertrugen und mir konstruktiv zur Seite standen, wäre die Arbeit nie zustande gekommen.
Danken möchte ich auch den vielen Hilfskräften, unter ihnen Stephan Kirchner, der vor allem durch seinen unermüdlichen Einsatz beim Aufbau des Labors das "Timing" rettete.

Inhaltsübersicht:

0. Vorwort	I
1. Einleitung	Seite 1
1.1. Literaturübersicht	3
1.1.1. Was ist Schlaf ?	3
1.1.2. Folgen von Schlafentzug	13
1.1.3. Schlafstörungen	15
1.1.4. Therapie von funktionellen Schlafstörungen	16
1.1.5. Pharmakologische Therapie von funktionellen Schlafstörungen	19
1.2. Fragestellung der Untersuchung	24
1.3. Hypothesen	26
2.1. Versuchsplanung	28
2.2. Kriteriumsvariablen	30
2.3. Kriterien für die Auswertung des EEG	32
3. Versuchsdurchführung	40
3.1. Gewinnung der Versuchspersonen	40
3.2. Durchführung des Experiments	42
3.3. Durchführung der Auswertung	46
4. Darstellung der Ergebnisse	50
4.1.1. Darstellung der Ergebnisse der Klinischen Gruppe - EEG	50
4.1.2. Kontrollgruppe - EEG-Daten	56
4.2. Subjektive Daten	62
4.2.1. Darstellung der subjektiven Daten - Klinische Gruppe	62
4.2.2. Kontrollgruppe - subjektive Daten	64
4.3. Verteilung der Schlafphasen	66
4.3.1. Ergebnisse Verteilung - Klinische Gruppe	66
4.3.2. Ergebnisse Verteilung - Kontrollgruppe	70
4.4. Darstellung der Catecholaminwerte	74
4.4.1 Darstellung der Catecholamine - Klinische Gruppe	75

4.4.2. Darstellung der Catecholamine - Kontrollgruppe — Seite 80
4.4.3. Interpretation der Catecholaminmessungen — 85
5. Diskussion — 86
5.1. Methodenkritische Überlegungen — 86
5.2. Diskussion der objektiven (EEG-) Daten — 87
5.3. Diskussion der subjektiven Daten — 90
5.4. Diskussion der Catecholaminwerte — 91
5.5. Zusammenfassung — 92
6. Darstellung der individuellen Schlafverläufe — 93
6.1. Klinische Gruppe — 93
6.2. Kontrollgruppe — 114
7. Lteraturverzeichnis — 149
8. Tabellenanhang — 156

1. Einleitung: Der Schlaf ist ein rhythmisch wiederkehrender aktiver Erholungsvorgang des Organismus, gekennzeichnet durch vegetative Umstellungen und Bewußtseinsänderungen. So definieren Finke und Schulte (1979) das Wesen des Schlafes. Bedenkt man, daß die Menschen ca. ein Drittel ihres Lebens schlafend verbringen und daß ungefähr jeder 5. Bürger mehr oder weniger intensiv und oft an Schlafstörungen leidet, so wird die Bedeutung der Schlafforschung deutlich.
Schlafforschung ist eng verbunden mit psychophysiologischer Forschung; erst durch die Entdeckung des EEG durch Berger (1929) wurde eine "objektivere" Erforschung des Schlafes möglich, die durch die Entdeckung der mit Traumaktivität hoch korrelierenden REM-(rapid eye movements) Phasen einen weiteren Aufschwung erhielt. Man fand außerdem, daß sich im Schlaf viele physiologische Prozesse ändern, so daß die Hormonsekretion zum Teil mit den Schlafstadien korreliert ist, daß Medikamente in unterschiedlichem Maß auf den Schlaf einwirken, ihn verhindern oder fördern bzw. seine Qualität verändern können. Dennoch ist es bis heute unmöglich, zur Regulation des Schlafs und damit auch zur Pathogenese von Schlafstörungen weitergehende, biochemisch gesicherte Aussagen zu machen.

Eine Möglichkeit der Therapie von Schlafstörungen ist die medikamentöse; hierbei erfreuen sich die Benzodiazepine steigender Beliebtheit. Aufgrund der großen therapeutischen Breite und der relativ geringen Gefahr der Abhängigkeit gehören sie heute zu den Mitteln der ersten Wahl. Es ist jedoch bekannt, daß unter der Therapie mit Medikamenten verschiedene Schlafstadien unterdrückt werden; so kommt es bei der Therapie mit Benzodiazepinen in unterschiedlichem Maß zu Suppression von REM-Schlaf und Tiefschlaf (Stadien 3 und 4) und damit zu sog. rebound-Phänomenen in Medikamenten-freien Nächten. Außerdem kommt es je nach Halbwertszeit des Medikaments zu hang-over Effekten am nächsten Morgen, die dazu führen können, daß die Patienten weniger leistungsfähig und u.U. verkehrsuntüchtig

sind. Mit Hilfe psychophysiologischer Methoden (Schlaflabor) lassen sich Diagnostik und Therapie von Schlaf und Schlafstörungen auf eine objektivere Basis stellen. Außerdem bietet ein integrativer psychophysiologischer Versuchsansatz unter Einbeziehung biochemischer Parameter weitergehende Möglichkeiten, neurophysiologische Regulationsprozesse zu erforschen. Dies entspricht auch einem Trend in der Psychophysiologie, die nach nunmehr über 15 Jahren Forschung vorwiegend mit elektrophysiologischen Methoden und deutlicher Hinwendung zu klinischen Disziplinen sich eindeutig auch endokrinologisch orientiert (siehe z.B. Christie und Woodman 1980).
Außerdem ist es auch Aufgabe der Psychologie, speziell dem Bereich der Pharmakopsychologie (Dittrich 1974), die Wirkungen von Medikamenten auf psychisches und psychophysisches Befinden zu messen.
Von daher gesehen lag es nahe, in dem hier geschilderten Experiment pharmakologisch und biochemisch zu arbeiten. Es soll versucht werden, sowohl herkömmliche elektrophysiologische Parameter (Schlaf-EEG), als auch subjektive Parameter und biochemische Substanzen, die vermutlich mit der Regulation des Schlafs zusammenhängen, unter verschiedenen Bedingungen zu messen. Da bekannt ist, daß Pharmaka wie die Benzodiazepine in die neurochemischen Regulationen eingreifen und diese andererseits zu den am häufigsten verabreichten Substanzen gehören, wurde die Studie als Therapiestudie mit schlafgestörten Patienten (Klinische Gruppe) und gesunden Versuchspersonen (Vpn) als Kontrollgruppe (KG) durchgeführt.

1.1. Literaturübersicht: Es ist nicht beabsichtigt, hier einen kompletten Oberblick über das Phänomen Schlaf zu geben. Es ist vielmehr von Interesse, wesentliche experimentelle Arbeiten zu den Bereichen Schlaf, Schlafstörung, Therapie von Schlafstörungen und pharmakologische Möglichkeiten der Therapie von Schlafstörungen kurz darzustellen. Hierbei sollen vor allem ausgewählte neuere Arbeiten herangezogen werden, ansonsten wird auf gute Übersichtsreferate verwiesen.

1.1.1. Was ist Schlaf? Es ist kaum möglich, eine hinreichende Definition von Schlaf zu geben. Es ist jedoch möglich, wichtige und wesentliche Merkmale zu beschreiben; so ist Schlaf nicht eine verminderte, sondern eine veränderte Tätigkeit des Gehirns. Nach Koella (1973) hat die moderne Schlafforschung gezeigt, daß "beim Übergang von Wachsein zum Schlaf wohl die meisten, wenn nicht alle Körperfunktionen ihre Aktivität ändern, aber durchaus nicht generell im Sinne einer Verminderung". Koella ist ferner der Auffassung, daß aktiv induzierte Vorgänge für den Wechsel zwischen Wachsein und Schlaf und für die Aufrechterhaltung von Schlaf verantwortlich sind, daß Schlaf ein dynamischer Zustand mit einem systematischen Alternieren von verschiedenen Schlafstadien ist und daß während des Schlafs Restitutionsvorgänge ablaufen.

Unsere Kenntnisse über Schlaf sind wesentlich bestimmt von experimentellen Arbeiten mit Hilfe des EEG. Aserinsky und Kleitman (1953) untersuchten mit Hilfe dieser Methode das Schlafverhalten von kleinen Kindern, nachdem ihnen zuvor aufgefallen war, daß deren Augen sich auch nach dem Einschlafen unter den geschlossenen Lidern noch bewegten. So wurde der Begriff des REM-Schlafes geprägt (REM = rapid eye movements). In zahlreichen Untersuchungen konnten Aserinsky und Kleitman nachweisen, daß bei Weckungen von Vpn diese in 76% bei REM und nur in 7% bei non-REM über Träume berichten konnten. Damit war praktisch bewiesen, daß in REM-Phasen Träume erlebt werden. Im Jahre 1960 wurde bei einem Treffen der Association

for the Psychophysiological Study of Sleep (APSS) beschlossen, neue Auswertungsrichtlinien und eine neue Terminologie zu entwickeln, die eine bessere Klassifikation des Schlafes zur Folge haben sollte. Rechtschaffen und Kales legten dann (1968) ein neues, ausführliches Klassifikationssystem vor (siehe Seite 27), das seither weltweit Verwendung findet. Dieses System löste die veralteten Klassifikationen von Loomis et al. (1936) und Dement und Kleitman (1957) ab.
Williams et al. (1964) errechneten bereits mit dieser Klassifikation Durchschnittswerte der Anteile der einzelnen Stadien am gesamten Schlaf; dabei wurden von 16 männlichen Versuchspersonen im Alter zwischen 21 und 31 Jahren die Durchschnittswerte von jeweils 3 Labornächten errechnet. Den prozentualen Anteil zeigt die Tabelle unten.

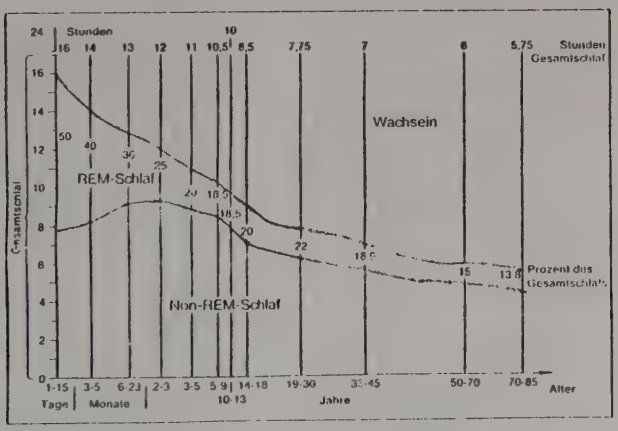
	Percent sleep stage					
Subject	0*	"1"**	1-REM	2	3	4
1	2 08	4.71	23.34	48 59	7.05	14.29
2	1.91	13 89	14 42	56 98	8.94	3.84
3	1.07	5.20	17.14	42 28	11 40	22 89
4	0.18	0.36	29 87	51.26	7.49	10 84
5	1.84	3.86	24.86	47.84	5 70	16 31
6	0 00	3.41	21 27	54.63	9.34	9.34
7	0 00	5.92	22 20	54.27	5.47	12 05
8	0.15	0.68	25 49	46.29	8.16	19 21
9	2 81	6.85	20 20	53 78	8 05	8.29
10	1.48	1.74	26 56	52.55	3 21	14.43
11	1.09	5.22	24 51	49 45	15 16	4.54
12	0 62	4.67	29 18	47.70	9.96	7.85
13	0.15	2 84	25 86	43 67	5.14	22 33
14	0 00	1.18	24 88	45.43	8.35	20 16
15	0.33	16 77	24 00	41.41	6.97	10.46
16	0.00	8 84	29 90	43.40	3.61	14.22
Mean	0 86	5.39	24.11	48 73	7.72	13.18
Median	0.47	4 69	24.68	48.21	7.77	13 12
Range	2 81	16 41	15 48	15.54	11.95	19 06

* This column indicates only that stage 0 amount which occurred after the onset of sleep.

** Pure stage 1 was derived by subtracting the total 1-REM time (for a night) from the total stage 1 time. The "1" percents indicate the average non-stage 1-REM sleep obtained for 3 nights.

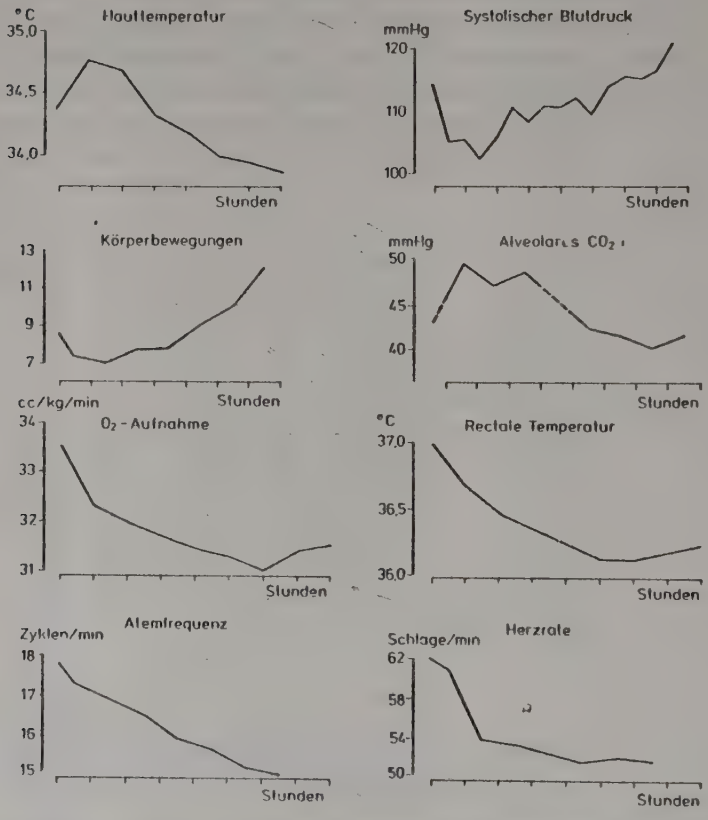
Abb. 1 zeigt die prozentualen Anteile der verschiedenen Schlafstadien von 16 Versuchspersonen (nach Williams et al. 1964)

Williams et al. kamen zu dem Schluß, daß zwar große interindividuelle Unterschiede auftraten, dennoch verschiedene "Gesetzmäßigkeiten" festzustellen waren; so z.B. daß der Stadienwechsel in der Regel so vor sich ging, daß beim "Hinabsteigen" ein Stadium nach dem anderen durchlaufen wurde, während beim "Aufsteigen" oft Stadien übersprungen wurden. Ferner stellten sie fest, daß im ersten Drittel der Nacht die meisten Tiefschlafphasen auftraten, dagegen im letzten Drittel die meisten REM-Phasen. Wichtig ist jedoch zu beachten, daß die angegebenen "Normwerte" nur für junge Erwachsene gelten. Sowohl die Gesamtschlafdauer, wie auch der Anteil des REM-Schlafes nehmen mit zunehmendem Alter ab; so verbringen Säuglinge gut die Hälfte ihres Schlafes, der noch etwa 16 Stunden beträgt, im REM-Schlaf. Mit ca. 20 Jahren ist die mittlere Schlafzeit auf 8 h gesunken, der REM-Anteil auf etwa 22% (siehe Tabelle unten).



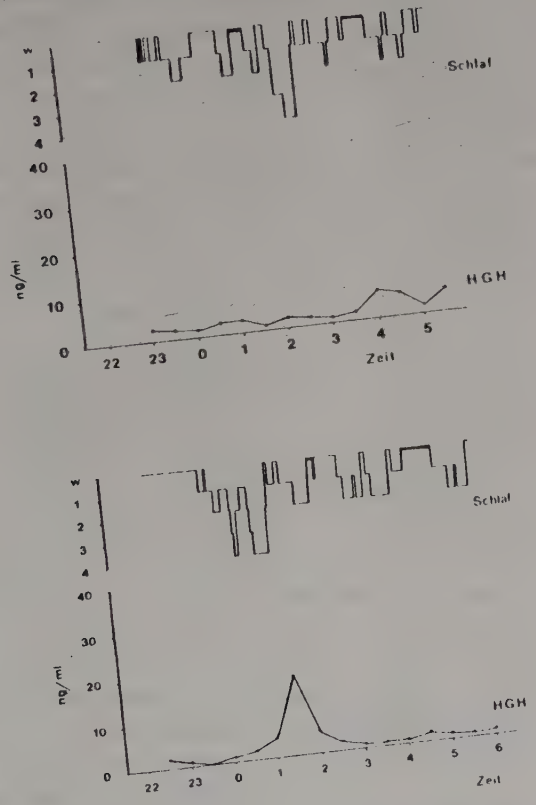
Die Abb. ? zeigt den Anteil des Schlafes wie des REM-Anteils pro Tag in Abhängigkeit vom Lebensalter (Becker-Carus 1977)

Neben den sich regelmäßig abwechselnden Schlafstadien treten während der Nacht eine Reihe weiterer Veränderungen auf. Diese Änderungen wurden von vielen Forschern relativ einheitlich beschrieben, sie lassen sich vereinfacht so darstellen: Während der Nacht (d.h. im Schlaf) stellt sich der Organismus von einer katabolen Stoffwechsellage auf eine anabole um. Diese Umstellung äußert sich u.a. in sehr vielen vegetativen Parametern, wie sie die untenstehende Abbildung aus Birbaumer (1975) zeigt.



Die Abb. 3 zeigt die Änderung einiger physiologischer Parameter während des Schlafs (Birbaumer 1975)

Analog zu den peripher-physiologischen Parametern zeigt sich auch ein anaboles Hormonmuster während des Schlafs. Dies zeigt sich in einem sehr niedrigen Cortisol-Spiegel, einem geringen Catecholamin-Spiegel, jedoch einem erhöhten Spiegel an HGH (human growth hormone, Wachstumshormon, STH).



Die Abb. 4 zeigt die Sekretion des HGH während einer Nacht im Schlaflabor. Im unteren Bild ist die HGH-Sekretion bei einer gesunden Versuchsperson nicht beeinflußt, sie zeigt einen deutlichen peak in der ersten Tiefschlafphase, im oberen Bild fehlt die HGH-Ausschüttung bei einem depressiven Patienten . Nach Rüther,E. und H. Hippius 1979).

Aus zahlreichen Untersuchungen (siehe z.B. McGeer, Eccles und McGeer 1978, Koella 1979) weiß man, daß durch Eingriffe oder Manipulation im catecholaminergen System Schlaf beeinflusst wird. So führen Injektionen von DOPA (3,4 Dihydroxyphenylalanin) zu einer deutlichen Verlängerung des Wachzustandes. Es ist außerdem bekannt, daß "falsche" Vorstufen der Transmitter des catecholaminergen Systems wie α-Methyl-DOPA den REM-Schlaf hemmen. Analog dazu muß die Schlaflosigkeit bei depressiven Patienten und Parkinson-Patienten betrachtet werden; bei den Depressiven soll es zu einer Verringerung der zentralen Catecholamine und des Serotonins kommen (Schildkraut und Kety 1967), bei Parkinson-Patienten ist die Synthese oder Ausschüttung von Dopamin in bestimmten Hirnkernen gestört. Unter der Therapie mit Antidepressiva verschwinden im Allgemeinen auch die Schlafstörungen, während es bei der Zufuhr von L-Dopa und anti-Cholinergica beim Parkinson zu einer Zunahme der Schlafstörungen kommt. Je nach Überwiegen der Wirkung (primär catecholaminerg oder serotonerg, siehe Benkert und Hippius 1976) der Antidepressiva ist die Schlafstörung als Epiphänomen der Depression mit Einsetzen der therapeutischen Wirkung verschwunden oder nicht. Schlaferzwingend wirken die Phenotiazin-Präparate (z.B. Haloperidol); diese wirken stark anti-dopaminerg, d.h. sie blockieren die Dopamin-Rezeptoren. Diese Blockade führt zu einem stark sedativen Effekt mit Schlafinduktion.

Sehr viele Experimente zur zentralen Regulation des Schlafes wurden von Jouvet (1972) durchgeführt. Er setzte z.B. Läsionen in den Raphé-Kernen und zerstörte damit serotonerge Nervenbahnen, womit er Schlaflosigkeit bei den Versuchstieren hervorrufen konnte. Ferner blockierte er die Serotonin-Synthese durch Applikation von para-Chlorphenylalanin, was ebenfalls zu Schlaflosigkeit führte, die jedoch durch die Gabe von 5-Hydroxytryptophan (dem Vorläufer des Serotonins) wieder aufgehoben werden konnte.

Im Allgemeinen geht man davon aus, daß vor allem zwei Neuro-

transmitter-Systeme an der Schlafregulation beteiligt sind, das adrenerge (catecholaminerge) und das serotonerge System. Die Transmittersubstanzen (siehe oben) des adrenergen Systems sind Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin, der des zweiten Systems ist das Serotonin.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das adrenerge System als positiv korreliert mit der Regulation des REM-Schlafs anzusehen ist (Gaillard 1979); Jouvet schlug (1973) vor, das adrenerge System als "executory mechanism" des REM-Schlafes zu betrachten. Allerdings wies er auch auf die divergenten Ergebnisse der Tier- und Humanstudien hin. So führt z.B. die Verabreichung von L-Dopa bei der Katze zu einem früheren Auftreten von REM-Schlaf, beim Menschen dagegen zu Schlaflosigkeit. Nach Absetzen des L-Dopa kommt es dann zu einem deutlichen rebound-Effekt mit Zunahme des REM-Schlafes.

McGeer, Eccles und McGeer sind der Ansicht, daß die Catecholamine vor allem an der Aufrechterhaltung des Wachzustandes beteiligt sind. Dies bedeutet, daß hohe Catecholamin-Spiegel mit Schlaflosigkeit einhergehen, während mittlere Spiegel mit einer normalen Regulation verknüpft sein müßten. Prinz et al. (1979) vermuten ebenfalls, daß die signifikant höheren Plasma-Catecholamin-Spiegel bei älteren Menschen die Ursache für deren schlechteren Schlaf seien; die Ursache dafür sei eine erhöhte zentrale Aktivität.

Eine Erhöhung der zentralen Aktivität (Erhöhung des Sympathikotonus) könnte als Ausdruck einer Gegenregulation auf eine verringerte zerebrale Durchblutung verstanden werden, die durch die verringerte Auswurfleistung und einen Abfall des Sauerstoffdruckes im Blut entsteht. Der Nebeneffekt der Gegenregulation ist dann die Schlafstörung. In dieses Bild könnten auch die paradoxen Effekte bei alten Menschen passen, die zum Teil auf Coffein gut schlafen können.

Über die Biosynthese und die Speicherung der Catecholamine wird auf Lehrbücher der Biochemie verwiesen (z.B. Buddecke), die nachfolgende Abbildung zeigt die Synthese wie den Abbau.

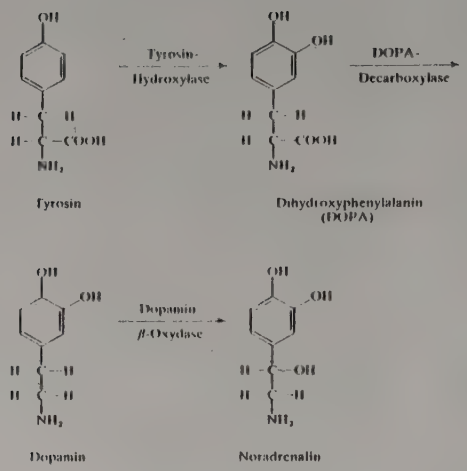


Abb. 5 zeigt die Biosynthese der Catecholamine (Benkert und Hippius 1976)

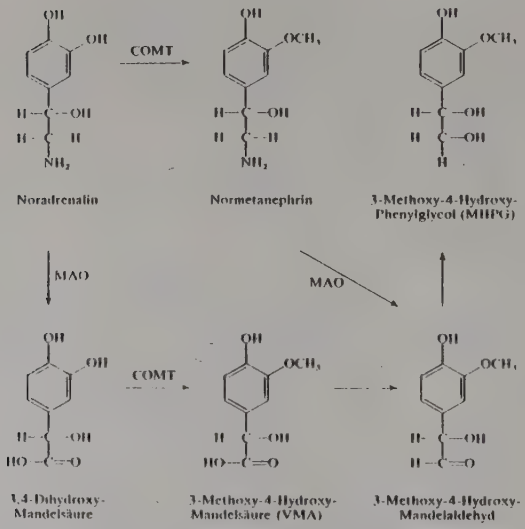


Abb. 6 zeigt die Abbauwege des Noradrenalins (Benkert und Hippius 1976)

Das zweite an der Schlafregulation beteiligte Neurotransmittersystem ist das serotonerge mit dem Transmitter Serotonin. Im Gegensatz zum adrenergen System wird ihm die Rolle der Förderung des Schlafs zugesprochen.
Die Zerstörung serotonerger Bahnen oder die Blockade der Serotonin-Synthese durch Pharmaka führen zu Schlaflosigkeit. Wyatt (1970) zeigte, daß die Applikation von L-Tryptophan (der Vorstufe von Serotonin) zum Einschlafen führt. Dies wurde auch von Rüther und Hippius (1979) bestätigt; sie erzielten mit der gleichzeitigen Applikation von L-Tryptophan und ß-Blockern eine Zunahme des Tiefschlafes in der zweiten Hälfte der Nacht. Diese Ergebnisse wurden vielfach bestätigt, sie führten mittlerweile dazu, L-Tryptophan als physiologisches Schlafmittel in den Handel zu bringen. Ein Problem dabei ist jedoch die sehr schnelle Metabolisierung durch die Tryptophan-Pyrrolase in der Peripherie, die dazu führt, daß hohe Dosen (1 - 2 g) verabreicht werden müssen. Die o. Ergebnisse bestätigt auch Putkonen (1979), der ebenfalls nachwies, daß eine Hemmung des serotonergen Systems eine Abnahme des Tiefschlafs zur Folge hat.
Kritisch anzumerken bleibt bei allen dargestellten Experimenten, daß Tierexperimente nur schwer auf den Menschen zu extrapolieren sind; ferner sind jeweils nur kleine Ausschnitte der zentralnervösen Regulation betrachtet worden. Nach Iversen (1976) sind Noradrenalin, Dopamin und Serotonin an weniger als 10 % der gesamten synaptischen Aktivität des ZNS beteiligt. Ferner sind exakte Meßmethoden für die Plasma-Catecholamine erst in den letzten Jahren entwickelt worden, so daß alte Ergebnisse mit einiger Skepsis zu betrachten sind.
Schließlich ist zu fragen, ob die Messung von Catecholaminen und L-Tryptophan im Plasma überhaupt repräsentativ ist für deren zentrale Aktivität, wenngleich hierfür einige Befunde vorliegen.

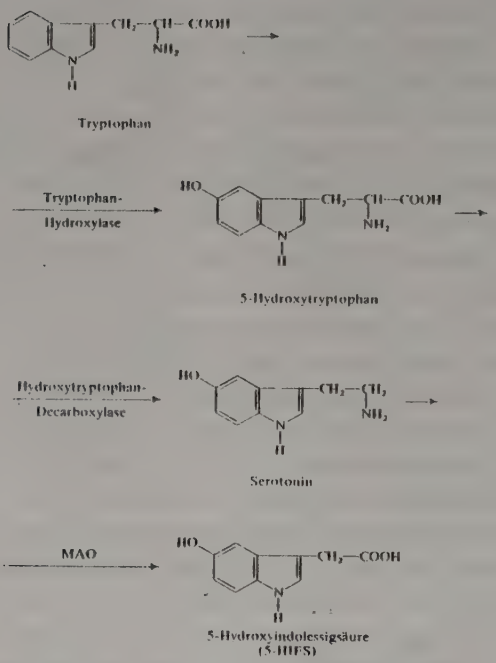


Abb. 7 zeigt die Biosynthese und den Abbauweg des Serotonin (Benkert und Hippius 1976)

1.1.2. Folgen von Schlafentzug: Grundsätzlich lassen sich Experimente zu Schlafentzug in drei verschiedene Formen unterteilen: Totaler, partieller und differentieller Schlafentzug. Totaler experimenteller Schlafentzug liegt dann vor, wenn Versuchspersonen über eine bestimmte Zeit hinweg andauernd wach bleiben. Beim partiellen Schlafentzug dagegen wird über eine festgelegte Zeit die tägliche Schlafzeit gegenüber einer Baseline um einen bestimmten Betrag (z.B. 2 Stunden) verkürzt. Beim differentiellen Schlafentzug ist eine bestimmte Versuchsanordnung zu wählen, die es erlaubt, das Auftreten bestimmter Schlafphasen (z.B. REM)* als Signal zum Wecken der Versuchsperson zu nehmen, um somit diese Schlafphase zu stören bzw. zu vermindern. Dies hat zur Folge, daß der Schläfer mehrmals pro Nacht geweckt und somit auch am Durchschlafen gehindert wird. Von Bedeutung im Rahmen der Diagnose und Therapie von Schlafstörungen ist insbesondere die Betrachtung des partiellen und des selektiven (differentiellen) Schlafentzugs; ein partieller Schlafentzug liegt aller Wahrscheinlichkeit nach bei schlafgestörten Patienten vor, ein differentieller Schlafentzug kann hinzu kommen und wird u.U. bei einer pharmakologischen Therapie auftreten. Zum partiellen Schlafentzug führten Mullaney et al. (1977) Experimente durch, in denen sie jeweils 2 Vpn ihre normale Schlafzeit von 8 h auf 5,5 h, auf 5 h und auf 4,5 h reduzieren ließen. Die Reduktion wurde über ein Jahr durchgeführt, es wurden regelmäßig EEG-Daten registriert. Es wurde festgestellt, daß die Stadien* W, 2 und REM absolut gerechnet signifikant abnahmen, prozentual dagegen blieb REM gleich, während die Abnahme von W und 2 auch hier signifikant war. Stadium 3 war dagegen konstant, Stadium 4 nahm relativ und absolut zu. Diese Ergebnisse konnten auch bezüglich des REM-Anteils pro Nacht von Webb und Agnew (1977) bestätigt werden. In ihrer Untersuchung konnten sie nachweisen, daß die Schlafverkürzung (3 h Schlaf, 12 h wach, 4 h Schlaf, 8 h wach, 6 h Schlaf, 12 h wach, 10 h Schlaf und 20 h wach, 12 h Schlaf und 24 h wach) keinen Einfluß auf den Anteil (absolut in Minuten) von REM

* Die Abkürzungen bedeuten: REM = Traumphasen, W = wach, siehe Seite 30

hatte. Dagegen fanden Hamilton et al. (1972), daß die Schlafverkürzung sich deutlich auf die aktive Aufmerksamkeit und die Vigilanz auswirkte. Bei nur 4 h Schlaf war die Vigilanz signifikant herabgesetzt, die Leistung in einem Rechentest erwies sich als Funktion der erlaubten Schlafmenge. In einem Experiment zu selektivem Schlafentzug deprivierten Glaubmann et al. (1978) 10 Versuchspersonen; sie wurden immer beim Auftreten des REM-Schlafes geweckt. Gegenüber nicht REM-deprivierten Vpn zeigten die deprivierten signifikant geringere Leistungen in kognitiven Aufgaben. Die Autoren schlossen daraus, daß REM eine restaurative Funktion hat im Sinne einer Reorganisation und Konsolidierung von Gedächtnisinhalten des vergangenen Tages. Huber-Weidmann (1976) ist der Ansicht: "Außer einer allgemeinen Leistungsbeeinträchtigung, psychischer Veränderungen und den regelmäßig auftretenden somatischen Beschwerden wirkt der Schlafmangel in ungüstiger Weise potenzierend auf toxische Einflüsse, auf dispositionelle Anfälligkeiten und auf Erkrankungen jeglicher Art."Er stellt ferner fest, daß"nach einer Nacht REM-Entzug - in deutlichem Ausmaß nach mehreren Nächten differentiellem Schlafentzug - sich die Versuchspersonen in der Regel am darauffolgenden Morgen nicht frisch und mangelhaft ausgeruht fühlen. Nach mehreren Untersuchungsnächten können die Probanden unruhig, ängstlich, deprimiert, überempfindlich, reizbar, antriebsreduziert oder antriebsgesteigert, gelegentlich weniger aufmerksam sein."

Daraus ist grundsätzlich der Schluß zu ziehen, daß eine Therapie von funktionellen Schlafstörungen (siehe Kap. 1.1.4.) immer "physiologischen Schlaf" herbeiführen soll, also nicht bestimmte Schlafstadien unterdrücken darf.

1.1.3. Schlafstörungen: Finke und Schulte (1979) teilen wie die meisten anderen Autoren den Bereich der Schlafstörungen aufgrund der vermuteten Ätiologie in drei Gruppen auf:
1. Funktionelle Schlafstörungen,
2. organisch bedingte Schlafstörungen,
3. Schlafstörungen bei endogenen Depressionen.
Eine weitere gebräuchliche Einteilung unterscheidet in Einschlaf-, Durchschlaf- und kombinierte Ein-Durchschlafstörungen. Huber-Weidmann (1976) vertritt folgenden Standpunkt: "Mit dem Begriff Schlafstörung sind Beeinträchtigungen des normalen, üblichen Schlafablaufs gemeint. Es handelt sich um uneigenwillige und unbeabsichtigte Beeinträchtigungen des Schlafes, die als unangenehm und störend empfunden werden." Die oben genannten Definitionsversuche machen deutlich, wie groß die Varianz ist. Je nach bestehender Grunderkrankung (z.B. Hyperthyreose, Herzinsuffizienz, Psychose) ist die Diagnose Schlafstörung ein Epiphänomen und somit erklärbar. Werden dagegen die subjektiven Beschwerden herangezogen, sind Schlafstörungen sehr schwer zu werten, da objektive Kriterien meist fehlen. Finke und Schulte meinen daher,"eine Einteilung nach Abwandlungen des Schlafprofils wäre wünschenswert, setzt aber fortlaufende nächtliche Registrierungen (in Schlaflabors) voraus, die sich wegen des erheblichen Aufwandes nicht routinemäßig an größeren Patientengruppen durchführen läßt." Die wohl umfangreichste Klassifikation von Schlafstörungen stammt von Jovanovic; er berücksichtigt darin sowohl Genese, wie auch Art, Ausmaß und Therapie (Jovanovic 1974).
Aus epidemiologischen Untersuchungen ist bekannt, daß zwischen 2o% (Strauch 1973) und bis zu 45% (Einwohner Moskaus, Jovanovic 1974) an Schlafstörungen leiden oder litten (siehe auch Huber-Weidmann 1976). Bochnik et al. (1967) stellten bei einer Umfrage bei niedergelassenen Ärzten fest, daß sie über 30% ihrer Patienten Schlafmittel verordneten. Über 80% aller psychiatrischen Patienten leiden unter Schlafstörungen. Damit wird deutlich, daß Schlafstörungen zu den häufigsten Störungen des subjektiven Befindens gehören. Die sog. funktionellen

Schlafstörungen machen mit ca. 60 - 70% (Franke 1979) den größten Anteil aus. Als Ursachen werden dabei hauptsächlich angegeben:

1. Exogene Faktoren wie Klima, Geräusche, ungewohnter Schlafraum etc, ferner Rhythmusveränderungen (z.B. "jet lag"),
2. psychische Faktoren wie unbewältigte Konflikte, Ängste, Zwangsgedanken, aktuelle Probleme etc.,
3. inadäquate Einstellung zum Schlaf, die sich in der Annahme "genug schlafen zu müssen" oder sein 'Schlafsoll" nicht erfüllen zu können äußert.
4. Die subjektiv erlebte Schlaflosigkeit wird zur Begründung für die Müdigkeit am Tage, die z.B. funktionelle Bedeutung erlangen kann. Diese Müdigkeit wird zur 'rationalen" Basis für ein Vermeidungsverhalten.

Aus den bisherigen Ausführungen wird sicherlich klar, daß es nicht möglich ist, Schlafstörungen einheitlich zu definieren. Insbesondere die sehr große interindividuelle Varianz des tatsächlichen Schlafbedürfnisses und die meist objektiv nicht kontrollierbaren Beschwerden machen es sehr schwierig, exakte Diagnosen zu stellen. Als Konsequenz aus dieser Problematik ist zu sagen, daß die Diagnose Schlafstörung einer sehr sorgfältigen medizinischen und psychologischen Diagnostik bedarf. Insbesondere aus einer ausführlichen und sorgfältigen Anamnese sind sehr viele der Informationen zu gewinnen, die Schlüsse auf mögliche Ursachen erlauben. Leider wird oft der umgekehrte Weg eingeschlagen: Ein Weg über eine Therapie, die systemisch wirkt und eine Ursachenforschung nicht mehr zuläßt.

1.1.4. Therapie von funktionellen Schlafstörungen: Jede Therapie beginnt mit der umfassenden Aufklärung des Patienten über seine Erkrankung. Dabei ist es durchaus möglich, inadäquate Vorstellungen und Erwartungen zu verändern und die subjektive Bedeutung der Erkrankung zu verringern. Neben einer Reihe weiterer allgemeinärztlicher und physikalischer Maßnahmen und Empfehlungen sollten vor allem alle exogenen Faktoren ausgeschaltet werden. Ist darüberhinaus eine weitere Therapie erforderlich, stehen mehrere psychotherapeutische Interven-

tionsmöglichkeiten zur Verfügung. Finke und Schulte nennen dazu die Verfahren "paradoxe Intention, Entspannung und psychotherapeutische Beeinflussung zugrundeliegender Konflikte und Werthaltungen". Zu den psychotherapeutischen Verfahren liegen neuere Untersuchungen vor; so konnten Engel und Engel-Sittenfeld (1980) mit drei unterschiedlichen Therapieverfahren (Entspannungstraining mit EMG-Biofeedback, Gesprächstherapie und Autogenes Training) eine signifikante Abnahme des Arzneimittelkonsums sowie eine signifikante Zunahme der subjektiven Ausgeruhtheit erreichen. Die Einschlaflatenz und die Gesamtschlafdauer änderten sich nicht, bei der Häufigkeit nächtlichen Erwachens und der Wiedereinschlaflatenz ergab sich ein gegenläufiger Therapieerfolg: Während die Patienten am Therapieende nachts seltener aufwachten, nahm die Häufigkeit nächtlichen Erwachens in der Nachuntersuchung wieder zu. Die Wiedereinschlaflatenz nach nächtlichem Erwachen nahm dagegen ständig ab und war in der Nachuntersuchung sogar noch kürzer als zu Therapieende. Ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den einzelnen Verfahren konnte nicht festgestellt werden. Kritisch anzumerken ist, daß die Autoren nur subjektive Ratings als Therapiekontrolle verwendeten.
In Therapiestudien an unserem Institut (Kelle 1980) konnte durch eine Therapie mit kombiniertem Entspannungstraining mit Übungen aus dem Autogenen Training und der Übung "Reise durch den Körper" ebenfalls ein positiver Effekt erreicht werden, der jedoch nicht signifikant war.

Die den Entspannungstherapien zugrunde liegende Theorie geht davon aus, daß eine Oberaktivierung, die sich auch physiologisch äußert, dazu führt, daß die Patienten weniger gut oder nicht einschlafen können. Browman und Tepas (1976) konnten in ihrer Untersuchung nachweisen, daß Muskelentspannung bei gesunden Versuchspersonen zu kürzeren Einschlafzeiten führte, dagegen Vigilanzaufgaben die Einschlafzeit verlängerte. Keinen Einfluß hatte das Entspannungstraining dagegen auf die Herzfrequenz und die Muskelanspannung; der physiologische Schlafverlauf wurde auch nicht beeinflußt (siehe auch Browman 1980).

Wie aus der internistischen Praxis bekannt ist, stellen Schlafstörungen vor allem bei älteren Menschen ein großes Problem dar. Dabei ist bekannt (siehe auch Seite 5), daß mit zunehmendem Alter das physiologische Schlafbedürfnis abnimmt. Treffen nun dieser verringerte Bedarf an Schlaf und z.B. eine veränderte Rhythmik durch Ausscheiden aus dem Beruf aufeinander, so wird eine Therapie insbesondere diese beiden Aspekte berücksichtigen müssen. Hier wird vor allem eine intensive Aufklärung des Patienten vonnöten sein, die sowohl dem Problem des Schlafen-Müssens wie der veränderten Lebenssituation Rechnung trägt.

Eine weitere Möglichkeit einer kombinierten psychologisch-medikamentösen Therapie ist die Behandlung durch Placebo über eine Woche. Wie aus dieser Untersuchung ersichtlich, spricht ein Teil der Patienten mit z.T. lang anhaltenden Schlafstörungen auf Placebo gut an und dies auch nach jahrelangem Medikamentengebrauch. Wenn Patienten auf dieses Placebo gut schlafen, so ist zumindest die Indikation zur pharmakologischen Therapie kaum gegeben und eine psychotherapeutische Intervention eher indiziert.

Allgemein ist zu sagen, daß auch bei der Behandlung von Schlafstörungen das Konzept der differentiellen Diagnostik und Zuweisung zu einer Therapieform, wie es u.a. von Birbaumer (1977) und Larbig (1980) vorgestellt wurde, angewandt werden sollte. Nach diesem Konzept wird über eine Rangordnung der Informationen der einzelnen Ebenen (Subjektiv-verbal, Verhalten, Physiologie) eine Zuweisung zu der vermutlich best-geeigneten Therapie vorgenommen. Dabei wird auf der Ebene interveniert, die den höchsten Rangplatz erreicht, d.h. auf der die Ursache für die Störung am ehesten vermutet wird.

1.1.5. Pharmakologische Therapie von funktionellen Schlafstörungen: Generell muß vor jeder pharmakologischen Therapie von Schlafstörungen eine ausführliche Diagnostik stehen, die insbesondere auch das Alter und die Lebenssituation (z.B. Altersschlaflosigkeit) des Patienten berücksichtigt.

Entscheidet man sich dann für eine pharmakologische Therapie, so sollten Medikamente bevorzugt werden, die folgenden Forderungen entsprechen (nach Kuschinsky 1976):

1. Das physiologische Schlafprofil sollte nicht verändert werden, d.h. die Stadien 3 und 4 sowie REM sollten nicht reduziert werden.
2. Nach Absetzen des Medikaments sollen keine rebound-Effekte auftreten.
3. Das Medikament darf nicht kumulieren.
4. Es soll am nächsten Morgen keine Nachwirkungen (hang-over-Effekte) erzeugen.
5. Es soll nach längerer Verordnung nicht abhängig machen und nicht an Wirkung verlieren.

Nach Baust (1979) erzeugt jedoch kein Schlafmittel physiologischen Schlaf; sie stören vielmehr den normalen Schlafablauf, indem sie insbesondere die Stadien 4 und REM teilweise drastisch reduzieren. Bei solchen Medikamenten kommt es nach dem Absetzen zu rebound-Phänomenen, d.h. der Organismus versucht den "verlorenen" Schlaf (genauer: die supprimierten Schlafphasen) nachzuholen (siehe z.B. Adam et al. 1976).
Ein weiteres Problem vieler Schlafmittel besteht in der Kumulation im Organismus durch zu langsamen Abbau (zu lange Halbwertszeit) oder durch Metabolisierung zu wirksamen Metaboliten (wie bei Diazepam (Valium)). Diese Medikamente erzeugen am nächsten Morgen einen sog. "hang-over"-Effekt, der dazu führen kann, daß die Patienten weniger leistungsfähig sind und sie zur Kompensation durch andere Medikamente veranlaßt.

Einen Überblick über die Vielzahl der als Schlafmittel verwendeten Substanzklassen gibt die nachfolgende Tabelle.

Substanz	Wirkung auf den physiolog. Schlaf Stadium 2	3	4	REM	REM-Latenz *	Schlaflatenz **	REM-rebound	Kumulation	Wirkungsverlust
Barbiturate	↑	=	↓↓	↓↓	↑	=	↑↑	++	++
Piperidine	↑	=	=	↓↓	↑↑	=	↑↑	Ø	+++
Chloralhydrat	↑	↑	↑	=	=	=	Ø	Ø	(+)
Methaqualon	↑	=	=	(↓)	=	=	(+)	Ø	+
Tranquilizer	↑	↑	↓	(↓)	=	=	Ø	Ø	(+)

* REM-Latenz ist die Zeit vom Einschlafen bis zum Auftreten der ersten REM-Phase

** Schlaflatenz ist die Zeit vom Zubettgehen bis zum Einschlafen

↑ Zunahme ↓ Abnahme Ø kein Effekt + Effekt vorhanden = unverändert

Wirkungsverlust (letzte Spalte) bedeutet, daß die schlaffördernde Wirkung der Substanz in weniger als zwei Wochen praktisch aufgehoben ist.

Abb. 8 zeigt eine Zusammenstellung der wichtigsten Substanzen und ihrer Wirkungen (Baust 1979)

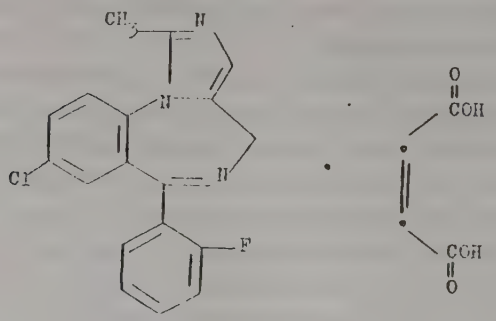
Barbiturate: Die pharmakodynamische Wirkung der Barbiturate ist im wesentlichen gleich; Unterschiede hingegen zeigt die Pharmakokinetik. Die Halbwertszeiten (HWZ) liegen zwischen 4 - 5 Tagen (Barbital), 2 - 4 Tagen (Phenobarbital), 20 - 40 h (Pentobarbital) und ca. 3 - 5 h (Hexobarbital). Barbiturate reduzieren sowohl den Tiefschlaf als auch den REM-Schlaf in sehr hohem Maß, ferner führen sie zu einer Enzyminduktion in der Leber, was zur Folge hat, daß Interferenzen mit anderen Pharmaka sowie eine stark nachlassende Wirkung zu beobachten sind. Dieser Wirkungsverlust tritt bereits nach 14 Tagen auf (Kuschinsky 1976). Das Medikament wird somit wirkungslos und der Patient gezwungen, höhere Dosen einzunehmen. Außerdem führen Barbiturate nach dem Absetzen (withdrawal) zu einem REM-rebound, darüberhinaus können sie zum Suizid mißbraucht werden. Aus all diesen Gründen ist von ihrer Verwendung als Schlafmittel dringend abzuraten.

Die Medikamente der Gruppe der Piperidine sind heute ebenso obsolet wie Methaqualon (neurotoxisch) und die Bromide.

Nach wie vor ein gutes Medikament ist das Chloralhydrat, das nur gering REM- und überhaupt nicht Tiefschlaf-supprimierend wirkt und dadurch auch kaum zu rebound-Phänomenen führen kann. Seine Wirkung besteht darin, daß es zu Alkohol abgebaut wird.

Die heute gebräuchlichsten Medikamente sind Tranquilizer aus der Gruppe der Benzodiazepine, die mittlerweile ca. 30 verschiedene Medikamente umfasst. Sie unterscheiden sich von den Barbituraten hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Schlafstörung insofern, als sie nicht als Schlaf-erzwingend sondern als Schlaf-fördernd gelten. Ansonsten sind die Benzodiazepine primär keine Schlafmittel, sie gelten vielmehr als anxiolytisch und muskelrelaxierend. Hinsichtlich der Pharmakokinetik bestehen große Unterschiede: So werden einige Benzodiazepine zu wirksamen Substanzen abgebaut und erreichen damit Halbwertszeiten (incl. der der wirksamen Metaboliten) von bis zu 150 h (beim Diazepam). Demgegenüber stehen Substanzen mit einer HWZ von ca. 8 h (beim Oxazepam) und ca. 2 h (bei Midazolam).
Die heute als Schlafmittel gebräuchlichen Medikamente Nitrazepam (Mogadan) und Flurazepam (Dalmadorm) haben Plasmahalbwertszeiten von ca. 22 h bzw. 55 h, was als bedenklich anzusehen ist, da dadurch relativ sicher hang-over-Effekte auftreten.
Benzodiazepine haben relativ geringe Effekte auf den REM-Schlaf (leicht reduzierend) und auf Stadium 4, das ebenfalls leicht reduziert wird. Ein Wirkungsverlust ist kaum zu erwarten, jedoch ist die Gefahr der Kumulation aufgrund der langen Halbwertszeiten gegeben.
Jovanovic (1977) kommt mit Schlaflaboruntersuchungen mit dem neuen Benzodiazepin Flunitrazepam (Rohypnol) an schlafgestörten Patienten zu dem Ergebnis, daß die Einschlaflatenzzeit verringert, die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens signifikant verringert, die Dauer des nächtlichen Erwachens verkürzt, die Tiefschlafphasen verlängert und die REM-Phasen verkürzt waren.
In einer Langzeitstudie mit Nitrazepam kamen Adam et al. (1960) zu dem Ergebnis, daß diese Substanz den Schlaf verlängerte und zu weniger Aufwachen führte; ferner trat keine Gewöhnung auf und die vorwiegend im Stadium 4 auftretende Sekretion von HGH war trotz der Suppression von Stadium 4 nicht reduziert.
Nach dem Absetzen des Medikaments kam es jedoch zu einer zeitweiligen Verschlechterung des Schlafs.

Als Angriffspunkte der Benzodiazepine werden im Limbischen System der Hippocampus und der Nucleus amygdalae angesehen. Die Wirkung der Substanzen beruht dabei vermutlich auf der Aktivierung bestimmter Rezeptoren, die hochspezifisch Benzodiazepine binden (Squires und Braestrup 1977, Möhler und Okada 1977). Diese Benzodiazepinrezeptoren wurden mit Hilfe von radioaktiv markiertem Diazepam und Flunitrazepam gefunden. Dabei wurde auch festgestellt, daß andere Psychopharmaka, sowie Barbiturate und Neurotransmittersubstanzen keine Affinität zu diesen Rezeptoren zeigen.
Die Wirkung der Benzodiazepine an diesen spezifischen Bindungsstellen basiert vermutlich auf der Verstärkung von hemmenden Neuronen, die den Transmitter GABA (γ-Amino-Buttersäure) ausschütten. Dabei bleibt bisher unklar, ob der Angriffspunkt präsynaptisch oder postsynaptisch lokalisiert ist. Die Wirkung bei einem präsynaptischen Angriffspunkt könnte auf einer Vermehrung des durch ein Aktionspotential freigesetzten Transmitters GABA beruhen, der postsynaptische Mechanismus könnte in einer Erhöhung der Empfindlichkeit des GABA-Rezeptors begründet liegen.



8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo [1,5 - a] [1,4] benzodiazepine maleate.

Abb. 9 zeigt die chemische Struktur des in dieser Studie verwendeten Benzodiazepins Midazolam (mit Genehmigung der Fa. Hoffmann-LaRoche)

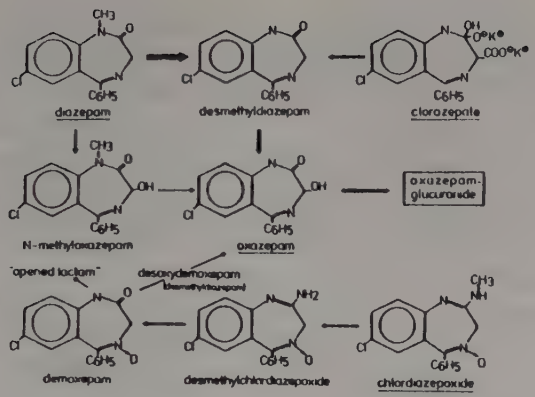


Abb. 10 zeigt die Strukturen und Abbauwege verschiedener Benzodiazepine. Abbauprodukt u.a. des Diazepam ist das Oxazepam (Adumbran, Praxiten), das nur noch glucuronidiert wird und dann ausgeschieden wird (Klotz et al. 1980)

1.2. Fragestellung der Untersuchung: Aus der dargestellten Literatur wird deutlich, daß es nur wenige Untersuchungen gibt, die Schlaf und Schlafstörungen unter Einbeziehung aller beteiligten Ebenen erfassen. Insbesondere die Integration biochemischer Parameter und Meßmethoden in die Psychophysiologie, wie sie von Ziegler (1979) und Christie und Woodman (1980) gefordert wurde, dürfte von großer Bedeutung für die Erforschung der vielen unklaren Fragen zur Regulation des Schlafverhaltens bzw. zur Pathogenese von Schlafstörungen beitragen. Es lag daher nahe, ein Schlafexperiment durchzuführen, in dem Schlaf von schlafgestörten Patienten und gesunden Versuchspersonen unter Betrachtung möglichst vieler beteiligten Parameter untersucht werden soll.
Zu den beteiligten Parametern gehören in jedem Fall das Schlaf-EEG und subjektive Ratings über die Schlafqualität.
Darüberhinaus war es von großem Interesse, den Probanden Medikamente zu verabreichen, um sowohl die Behandlungs-Effekte in Bezug zum subjektiven Rating zu sehen, als auch die zentralnervöse Regulation zu beeinflussen. Als Medikamente kamen vor allem Benzodiazepinderivate in Frage, da sie als relativ gut geeignet angesehen werden (siehe z.B. Kuschinsky 1976, Göthert 1980). Interessant war dabei ein Vergleich zwischen einem mittellang wirksamen Medikament wie Oxazepam mit einer Halbwertszeit von ca.10 Stunden, das nicht weiter im Organismus metabolisiert wird, sondern als Glucuronid ausgeschieden wird (siehe Seite 23) und einem neuen Medikament wie Midazolam, das ebenfalls eine kurze Halbwertszeit hat (ca. 3 Stunden) und dessen Metaboliten unwirksam sind (Allonen et al. 1981). Solche Medikamente (siehe auch Heinzl et al. 1980) führen vor allem zu einem signifikant geringeren hang-over-Effekt. Außerdem könnte es sein, daß sie weniger REM-suppressiv wirken, da sie zum Auftretenszeitpunkt von REM nicht mehr im wirksamen Bereich im Organismus vorhanden sind.
Da bekannt ist, daß die Catecholamine wesentlich an der Regulation des Schlafes, insbesondere des REM-Schlafes beteiligt sind, war ein großes Interesse, die Plasmacatecholamine

zu messen. Dazu war es nötig, einen Versuchsplan zu entwickeln, der es erlaubt, fortlaufend Blutentnahmen während der Nacht durchzuführen, ohne dabei die Probanden zu wecken (Ludwig et al. 1981).
Gleichzeitig sollte in dieser Untersuchung auch die Kinetik der verwendeten Pharmaka bestimmt werden, um die Frage beantworten zu können, inwieweit die im Schlaf-EEG und subjektiv meßbaren Wirkungen von der momentanen und absoluten Plasmakonzentration abhängig sind. Vor allem war interessant, ob Wirkungen des kurzzeitig verfügbaren Medikaments Midazolam auch nach Abfallen des Plasmaspiegels aus dem wirksamen Bereich noch nachweisbar sind. Es könnte sein, daß die Regulation des REM-Schlafes bereits am Anfang der Nacht einsetzt, da bekannt ist, daß REM erst nach ca. der ersten Hälfte des Schlafs auftritt. Eigentlich wäre anzunehmen, daß bei direkter Wirkung der Medikamente ein Einfluß zeitlich konkordant zum Auftreten der Kriteriumsvariable (z.B. REM) nachzuweisen ist. Es ist jedoch möglich, daß Medikamente bestimmte endokrine Prozesse in Gang setzen, die dann unabhängig vom Vorhandensein des Medikaments ablaufen (sog. schlafanstoßender Effekt).
Es könnte ferner sein, daß bei Suppression von Schlafstadien diese nach Abfallen des Wirkspiegels des Medikaments in der gleichen Nacht nachgeholt werden können (rebound in der gleichen Nacht).
Außerdem sollte in dieser Untersuchung erfasst werden, ob schlafgestörte Patienten in jedem Fall Medikamente benötigen bzw. ob sie auch auf Placebo schlafen. Dies könnte den Schluß zulassen, daß entweder eine Habituation an bisher verwendete Medikamente stattgefunden hat oder daß die Patienten nicht "physiologisch" schlafgestört sind.

Aus diesen allgemein formulierten Überlegungen leiten sich die unter 1.3 dargestellten Hypothesen ab.

1.3. Hypothesen: Ausgehend von der Darstellung unter Kapitel 1.1. und der in Kapitel 1.2. skizzierten Fragestellung sollen in dieser Untersuchung folgende Hypothesen geprüft werden:

1. Es ist anzunehmen, daß bei schlafgestörten Patienten ein wirksames Medikament die Einschlafzeit verringert, wenn die Resorption des Medikaments schnell genug erfolgt und damit der Wirkungseintritt früher liegt als das normale Einschlafen dauert. Die Wirkung wird sich daher vor allem in der Einschlafzeit E 2 zeigen, die eine Schlafvertiefung (Erreichen des Stadiums 2) anzeigt (Schubert 1978).
   Die Hypothese lautet daher: Unter den Medikamentenbedingungen sind die Einschlafzeiten verkürzt; diese Verkürzung findet ein Korrelat in der Anflutungszeit des Medikaments. Ferner sind die Einschlafzeiten bei der "Klinischen Gruppe" länger als bei der Kontrollgruppe.
2. Es ist vielfach beschrieben (z.B. Johns 1975), daß Schlafmittel und insbesondere Benzodiazepine eine Suppression der Schlafstadien 3+4 (Tiefschlaf) zur Folge haben.
   Die Hypothese lautet daher: Unter den Medikamentenbedingungen findet eine Suppression der Schlafstadien 3+4 statt. Diese Suppression ist abhängig von der Elimination der Medikamente, d.h. Midazolam mit einer kurzen Halbwertszeit wird diese suppressive Wirkung nur in einem kleinen Teil der Nacht zeigen.
3. Häufig wird auch (z.B. Johns 1975) eine Suppression der REM-Phasen unter der Therapie mit Benzodiazepinen beschrieben.
   Die Hypothese daraus ist: Unter den Medikamentenbedingungen findet eine Suppression der REM-Phasen statt; diese ist abhängig vom Plasma-Spiegel des Medikaments. Anders gesagt, bei einem Medikament mit kurzer Halbwertszeit ist die Suppression nur nachweisbar, solange das Medikament in wirksamen Konzentrationen vorliegt.
4. Die Aufwachzeiten während des Schlafs sind unter den Medikamentenbedingungen geringer als unter Placebo. Ferner ist die Wachzeit bei einem kurz wirksamen Medikament größer als

bei einem lang (die ganze Nacht) wirksamen Medikament.

5. Unter der Voraussetzung, daß eine direkte Beziehung zwischen Plasmaspiegel eines Medikaments und der Wirkung besteht, wird zwischen einem kurz wirksamen Medikament und einem lang wirksamen eine unterschiedliche Verteilung der Schlafphasen nachweisbar sein. Ist ein Medikament nur zu Beginn einer Nacht suppressiv, so können im Rest der Nacht rebound-Phänomene auftreten.
   Die Hypothesen lauten daher: Ein supprimierender Effekt unter Midazolam ist nur in Abhängigkeit von der Pharmakokinetik zu beobachten; er ist auf wenige Stunden beschränkt. Der supprimierende Effekt unter Oxazepam verteilt sich auf die gesamte Nacht. Unter Midazolam ist ein rebound von unterdrückten Schlafstadien in der gleichen Nacht sichtbar.
6. Die in den objektiven Parametern (Schlaf-EEG) nachweisbare Wirkung der Medikamente findet ein Korrelat in der subjektiven Bewertung (Rating) des Schlafes.
7. Der Theorie nach (DaPrada 1979) hemmen Benzodiazepine die Catecholamin-Sekretion. Außerdem zeigen schlafgestörte Patienten höhere Catecholamin-Spiegel (Prinz etal. 1979). Daraus folgt die Hypothese, daß die schlafgestörten Patienten einen höheren Plasma-Catecholamin-Spiegel aufweisen als die Versuchspersonen der gesunden KG. Es ist außerdem zu erwarten, daß unter den Medikamentenbedingungen die Plasma-Catecholamin-Spiegel geringer sind als unter Placebo.

2.1. Versuchsplanung: Die sorgfältige Untersuchung von Schlaf und Schlafstörungen, insbesondere bei Verwendung von Medikamenten, läßt die alleinige Betrachtung von subjektiven Parametern wie Fragebögen, freie Wirkungsbeschreibung und Beurteilung durch Beobachter nicht zu. In psychophysiologischen Experimenten sollten immer Parameter aller beteiligten Ebenen erfasst werden (siehe Kap. 2.2.).
Daher wurde in dieser Untersuchung ein Versuchsplan aufgestellt, der u.a. auch die objektive Erfassung des Schlafes ermöglicht. Aufgrund der großen interindividuellen Varianz sowohl der Schlafqualität (siehe Kap. 1.1. und z.B. Oswald und Adam 1980), der psychophysiologischen Parameter allgemein wie auch der Wirksamkeit von Medikamenten und der Heterogenität von psychophysiologischen Störungen lag es nahe, ein "cross-over-design" zu wählen. Dabei ist jede Versuchsperson quasi ihre eigene Kontrolle.
Generell sollten psychopharmakologische Experimente als Blind-Versuch durchgeführt werden, damit die Probanden durch ihre Erwartung nicht Ergebnisse verfälschen. Ferner sollte die Reihenfolge der verschiedenen Medikamente permutiert werden. Dies wurde im hier vorliegenden Experiment nicht befolgt, weil die Gruppe der schlafgestörten Patienten bereits vor Beginn des Experiments unter Medikamenten (vorwiegend Oxazepam) stand und somit Störeffekte bei einem Teil (die anfangs Placebo erhalten) die weitere Teilnahme gefährdet sowie die subjektive Einschätzung beeinflußt hätten.
Als Versuchspersonen (Vpn) sollten sowohl schlafgestörte Patienten wie auch gesunde Personen als Kontrollgruppe (KG) herangezogen werden. Insbesondere die Heterogenität und die unterschiedliche Ätiopathogenese funktioneller Schlafstörungen lassen es nicht zu, auf eine gesunde Kontrollgruppe zu verzichten. Vor allem sind bei einer KG bestimmte Medikamenten-Effekte besser zu beobachten als bei einer an den Medikamenten-Gebrauch gewöhnten "klinischen Gruppe". Ferner sind auch "Boden"-Effekte zu erwarten, d.h. bei schlafge-

störten Patienten, die oft relativ wenig Tiefschlaf (Stadien 3 und 4) und REM-Schlaf aufweisen, wird ein supprimierender Effekt weniger deutlich ausfallen als bei gesunden Probanden, deren Schlafregulation und Schlafmuster "normal" ist.
Um die Kosten für eine psychophysiologische Schlafuntersuchung gering zu halten, wurden immer zwei Patienten bzw. Vpn gleichzeitig in das Schlaflabor einbestellt. Die Aufzeichnungen erfolgten dann parallel mit je 4 Kanälen auf einem Beckman R 612 Polygraph mit einer Papiergeschwindigkeit von 10 mm sec^{-1}.
Der Schreiber befand sich im Laborraum zwischen den beiden Versuchspersonenräumen.
Im Einzelnen wurde ein Einfach-Blind-"cross-over-design" mit fester Reihenfolge der Versuchsbedingungen gewählt. Jeder Proband durchlief drei Versuchsbedingungen, die jeweils 7 Tage dauerten:

1. Versuchsbedingung: Oxazepam 15 mg, 2 Nächte Schlaflabor
2. Versuchsbedingung: Placebo, 2 Nächte Schlaflabor
3. Versuchsbedingung: Midazolam 15 mg, 2 Nächte Schlaflabor

Jeweils die beiden letzten Nächte einer Versuchsbedingung verbrachten die Probanden im Schlaflabor des Psychologischen Instituts. In der jeweils 2. Schlaflabornacht wurden außer dem Schlaf-EEG auch die biochemischen Variablen gemessen (siehe auch Kap. 5.3.).
Die Medikamente waren völlig identisch im Aussehen und daher von den Probanden nur der Wirkung nach zu unterscheiden. Während die Patienten das Medikament jeden Abend einnahmen (steady state Bedingung), erhielten die Vpn der KG das Medikament nur im Schlaflabor.

2.2. Kriteriumsvariablen: In psychophysiologischen Experimenten wie überhaupt in der Klinischen Psychologie sollte man generell Verhalten als Summe von Parametern auf drei Ebenen definieren. Nach Birbaumer (1975) sollen dabei folgende Ebenen untersucht werden:

1. Die physiologisch-organische Ebene
2. Die subjektiv-verbale Ebene (kognitive Ebene)
3. Das beobachtbare (motorische) Verhalten.

Aus der Summe der Änderungen von Parametern der drei Ebenen lassen sich dann validere Aussagen zur Diagnose und Therapie ableiten (siehe auch Seite 18) als bei der alleinigen Betrachtung nur einer Ebene.

Überträgt man diese Forderung auf ein Experiment zur Erfassung von Schlaf und Schlafstörungen, so bedeutet dies, Variablen erfassen zu müssen, die sowohl subjektiv wie objektiv Aussagen über die Quantität und Qualität des Schlafes zulassen.

Auf der Ebene 1 (physiologisch-organische Ebene) sind dafür das Schlaf-EEG und biochemische Parameter geeignet. Auf der Ebene 2 kommt vor allem die subjektive Beurteilung des Schlafs in Frage, auf der Ebene 3 wäre eine Verhaltesbeobachtung möglich. Dies ist jedoch nur schwer durchzuführen (Infra-Rot-Videoanlage), daher wurde auf diese Ebene verzichtet. Aufgrund zahlreicher Untersuchungen (siehe z.B. Koella 1973, Snyder und Scott 1972) wurden für dieses Experiment folgende Kriteriumsvariablen als abhängige Variablen festgelegt:

1. Physiologischer Bereich: Jeweils die beiden letzten Nächte einer Versuchsbedingung (Medikamentenbedingung) verbrachten die Vpn im Schlaflabor. Dort wurden nach der Standard-Schlaf-Ableitung-Methode nach Rechtschaffen und Kales (1968) die Schlaf-EEG's aufgezeichnet.

2. Biochemischer Bereich: Jeweils in der zweiten Schlaflabornacht wurden den Vpn Blutproben entnommen, um die Pharmakokinetik und die Plasma-Spiegel der Catecholamine bestimmen zu können. Dazu wurden den Vpn Venenkatheter gelegt und in folgender zeitlichen Abfolge durch die Laborwand hindurch 10 ml

Blut abgenommen:
Leerwert unmittelbar bei Gabe des Medikaments, die Proben nach 20 min, 40 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h und 8 h.
3. Subjektiver Bereich: Neben etlichen Informationen mittels Fragebogen und Interview zu Beginn der Untersuchung (siehe z.T. Kap. 3.1.), über die an anderer Stelle (Diplomarbeiten am Psych.Institut der Universität Münster) berichtet wird, wurde das subjektive Befinden der Probanden morgens unmittelbar nach dem Aufwachen mittels einer 9-stufigen Skala erfasst. Die Frage an den Probanden lautete dabei: Wie erholsam war für Sie der Schlaf ? Die Skala war folgendermaßen angeordnet:

Wie erholsam war für Sie der Schlaf?

wenig erholsam, ich fühle mich müde, schlapp, energielos	-4 -3 -2 -1 0 +1 +2 +3 +4	sehr erholsam, ich fühle mich frisch und leistungsfähig

Diese Frage wurde jeden Morgen (also auch zu Hause) von den schlafgestörten Patienten und jeden Morgen im Labor von den Versuchspersonen der Kontrollgruppe beantwortet.

2.3. Kriterien für die Auswertung des EEG: In einem ersten Schritt wurden die auf Papier geschriebenen Schlafkurven nach den Standard-Auswertekriterien für Schlafuntersuchungen von Rechtschaffen und Kales in 30 sec-Epochen ausgewertet. Diese Methode ist zwar sehr aufwendig (die Auswertung pro Vpn und Nacht dauert ca. 2h), ist aber dafür recht genau.
Die Schlafstadien (siehe Beschreibung und Abbildungen unten) wurden auf einem Protokollbogen beginnend vom Zeitpunkt Null (Licht aus bzw. Medikamentengabe) gelistet, dabei wurden dann jeweils nur die Änderungen der Stadien im 30 sec-Raster vermerkt.
Im Einzelnen galten folgende Kriterien:
W (wach) ist definiert als Vorherrschen von Alpha (8 - 12 Hz) mit mittlerer Amplitude, hohem EMG, Augenbewegungen und blinks. Das EEG kann auch höhere Frequenzen aufweisen, der Alpha-Anteil ist interindividuell unterschiedlich.
Stadium 1 ist definiert durch ein relativ niedrig-amplitudiges Frequenzgemisch von 2 - 7 Hz, in dem keine Schlafspindeln und keine K-Komplexe enthalten sein dürfen. Dieses Stadium ist meist von kurzer Dauer und tritt vor allem als Obergang zu Stadium 2 oder nach Bewegungen auf. Das EMG ist kleiner als in W und es treten meist langsame Augenbewegungen auf.
Stadium 2 ist primär definiert durch das Auftreten von Schlafspindeln (Frequenz 12 - 14 Hz) und K-Komplexen. Das EMG ist niedrig, Augenbewegungen treten nicht auf. Liegen zwischen zwei Spindeln mehr als drei Minuten, so wird als Stadium 1 gescort. Als Spindel gilt, wenn mindestens 6 - 7 Wellen in einer halben Sekunde auftreten.
Stadium 3: Dieses Stadium ist definiert durch ein EEG, in dem pro Epoche zwischen 20% und 50% Wellen mit einer Frequenz von weniger als 2 Hz und einer Amplitude von mehr als 75 µV von peak zu peak gemessen auftreten. Das EMG ist dabei gewöhnlich niedrig, Augenbewegungen treten normalerweise nicht auf.
Stadium 4 unterscheidet sich von Stadium 3 dadurch, daß die ca. 2 Hz-Wellen mehr als 50% einer Epoche ausmachen, außerdem dürfen keine Schlafspindeln auftreten.

REM-Phasen zeigen ein gering-amplitudiges, gemischt-frequentes EEG, das dem Wachzustand ähnelt, jedoch eher etwas langsamer ist. Entscheidend ist, daß schnelle Augenbewegungen auftreten, maximal eine Schlafspindel pro Epoche vorhanden ist und daß das EMG sehr niedrig ist.
MT's sind meist kurzzeitige Epochen, bei denen mehr als die Hälfte der Aufzeichnung nicht ausgewertet werden kann, weil Bewegungsartefakte die Kurven überlagern.
Über die hier geschilderten Kriterien hinaus gibt es, insbesondere für die korrekte Scorung der Übergänge und Mischformen, exakte Anweisungen von Rechtschaffen und Kales. Diese fanden bei der Scorung Berücksichtigung.
Im Anschluß an die Auswertung der Roh-EEG's wurden alle Daten in einen Rechner eingegeben und auf Floppy-disks gespeichert. Verloren gegangene Daten (z.B. durch Ablösen einer Elektrode) wurden als "missing data" behandelt. An ihrer Stelle wurde anstelle einer Mittelwertsberechnung von zwei Nächten der gleichen Versuchsbedingung einer Vpn der eine vorhandene Wert einer Nacht als Mittelwert eingesetzt. Dieses Verfahren wurde bei der Klinischen Gruppe überhaupt nicht notwendig, bei der Kontrollgruppe bei 5 Nächten (von insgesamt 72), was ca. 7% entspricht. Die Verteilung auf die verschiedenen Versuchsbedingungen zeigt, daß zweimal die Oxazepam-Bedingung und dreimal die Placebo-Bedingung davon betroffen war.

Die folgenden Abbildungen 11 bis 16 zeigen Originalkurven mit den verschiedenen Schlafstadien. Die beiden oberen Kurven stellen jeweils die Augenbewegungen dar, darunter ist das EEG zu sehen, ganz unten das EMG.

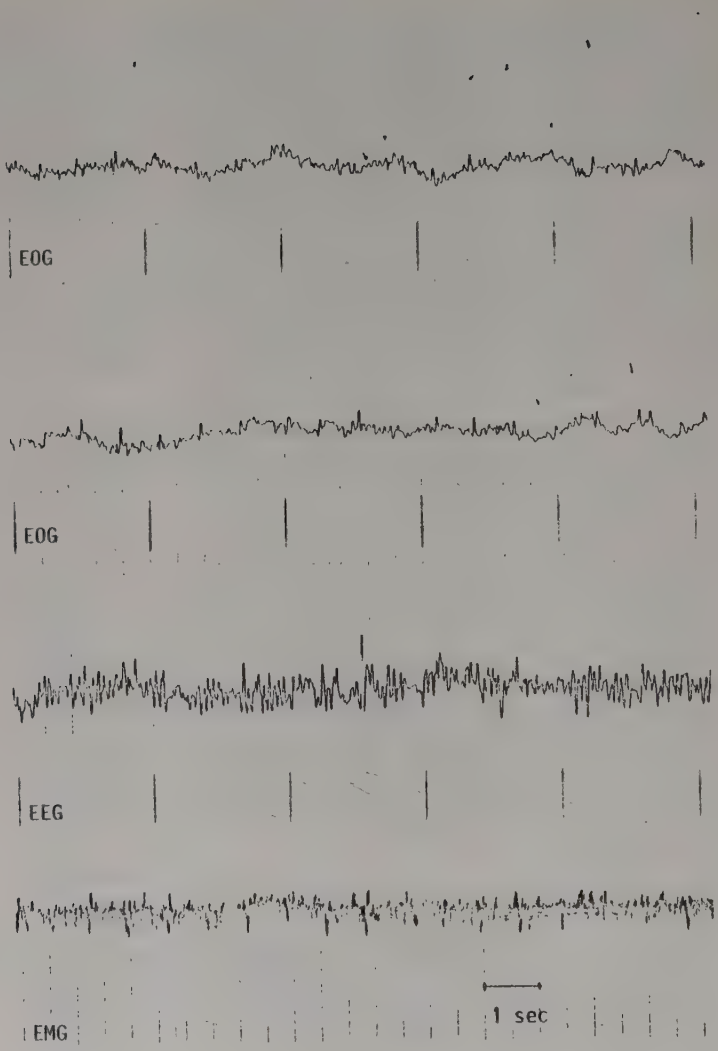


Abb. 11 zeigt einen Ausschnitt aus dem Schlaf-EEG. Der Proband ist momentan wach

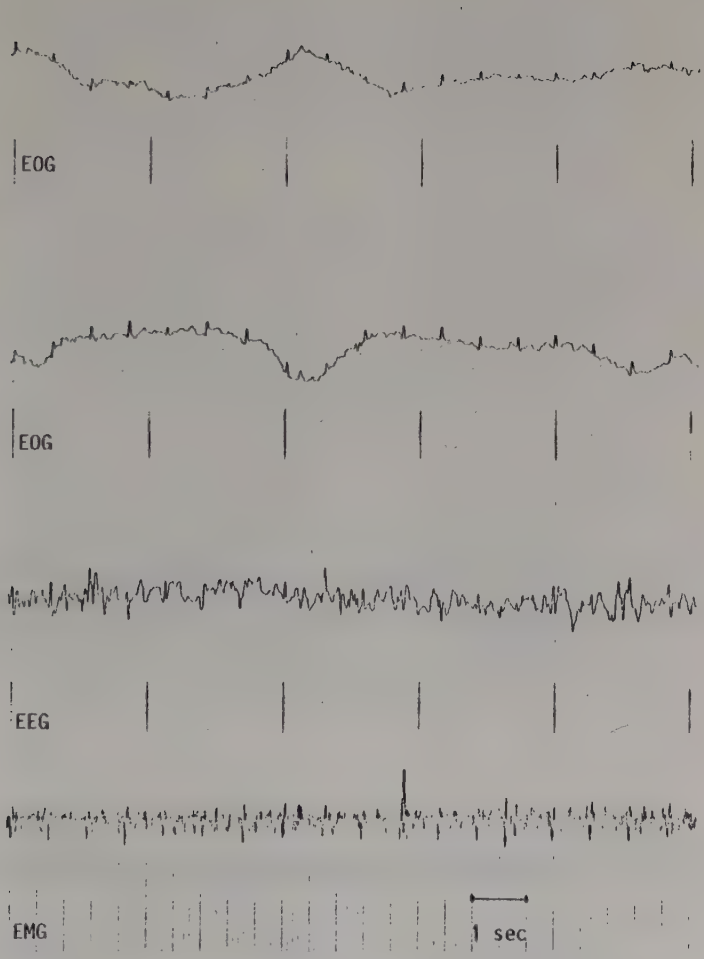


Abb. 12 zeigt einen Ausschnitt aus dem Schlaf-EEG. Der Proband ist gerade eingeschlafen und befindet sich im Schlaf-Stadium 1, was u.a. charakterisiert ist durch langsame Augenbewegungen

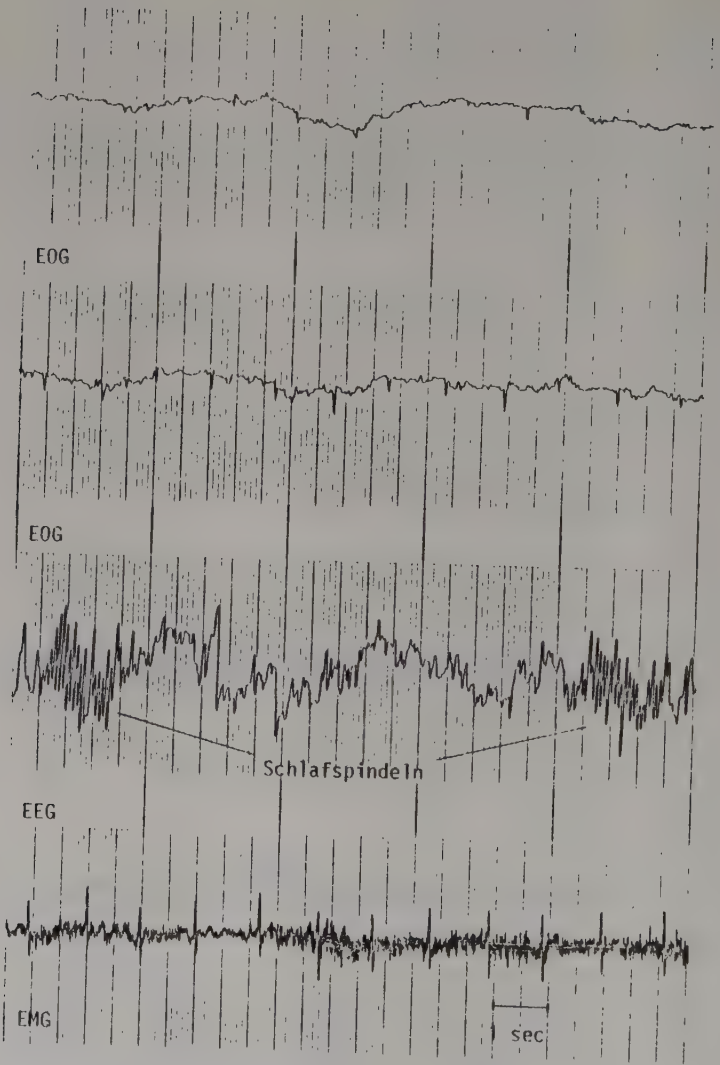


Abb. 13 zeigt einen Ausschnitt aus dem Schlaf-EEG. Der Proband befindet sich im Schlafstadium 2, das u.a. charakterisiert ist durch die Schlafspindeln

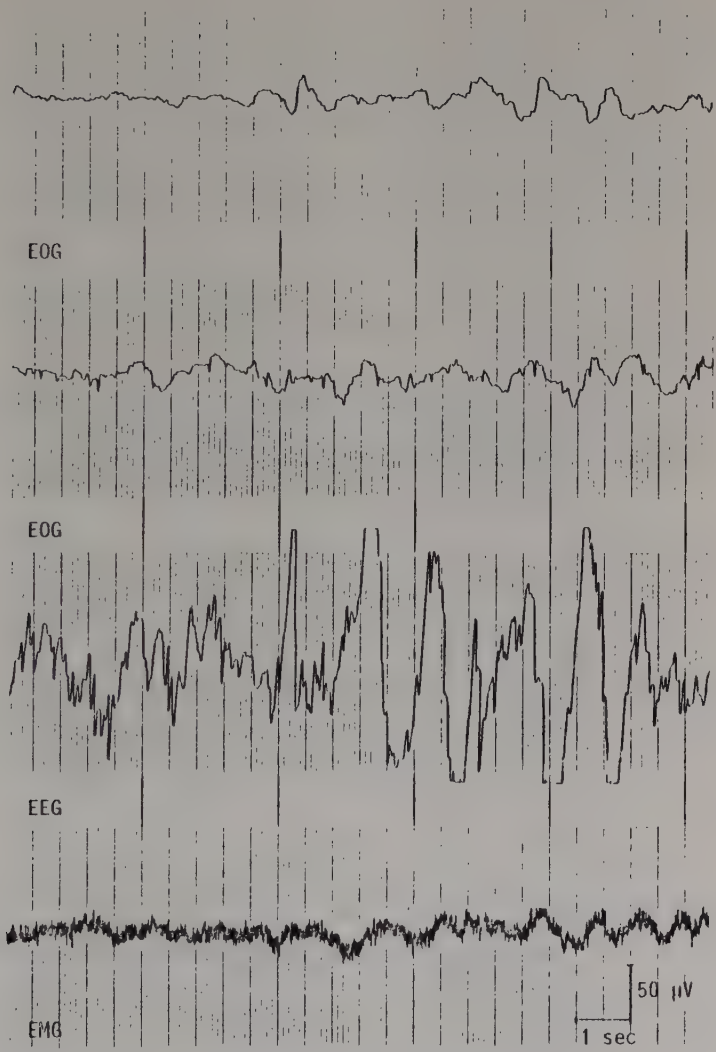


Abb. 14 zeigt einen Ausschnitt aus dem Schlaf-EEG. Der Proband befindet sich im Schlafstadium 3 (Tiefschlaf), das u.a. charakterisiert ist durch langsame Wellen im EEG mit einer Amplitude > 75 µV

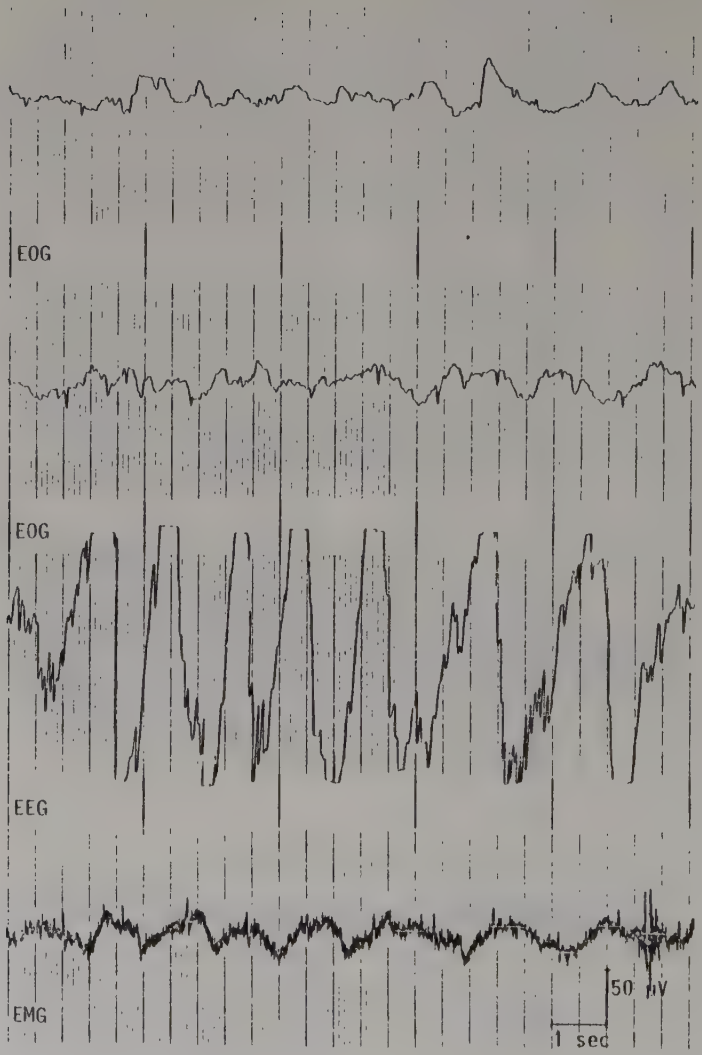


Abb. 15 zeigt einen Ausschnitt aus dem Schlaf-EEG. Der Proband schläft momentan tief (Stadium 4). Die langsamen Wellen betragen mehr als 50% einer Epoche (30 sec)

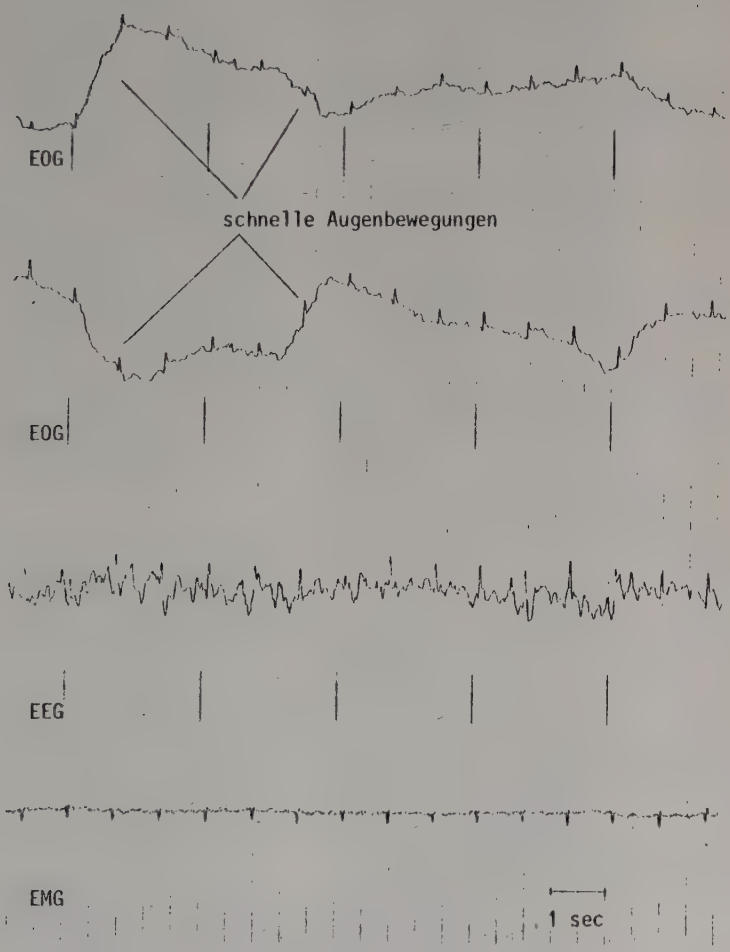


Abb. 16 zeigt einen Ausschnitt aus dem Schlaf-EEG. Der Proband zeigt gerade schnelle Augenbewegungen, daher u.a. ist der Schlaf als REM-Schlaf zu klassifizieren

3. Versuchsdurchführung:

3.1. Gewinnung der Versuchspersonen: Die Vpn für die Kontrollgruppe wurden durch Aushänge an verschiedenen Orten der Universität Münster gesucht. Es meldeten sich über 60 Studenten. Aus diesem Kreis wurden diejenigen als Vpn per Zufall ausgewählt, die nach den Ausschlusskriterien (siehe unten) und den zeitlichen Erfordernissen der Untersuchung noch in Frage kamen. Ihnen wurde mitgeteilt, daß sie an einer Untersuchung über die Wirksamkeit eines neuen Medikaments gegen Schlafstörungen teilnehmen und dazu ein Medikament erhalten würden. Sie wurden ferner über alle Risiken des Experiments aufgeklärt, auch darüber, daß sie jederzeit ohne Angabe von Gründen die schriftliche Einverständniserklärung widerrufen könnten. Für die regelmäßige Teilnahme wurde ihnen eine finanzielle Entschädigung zugesagt, die nach Abschluß des Experiments ausgezahlt wurde. Das Alter der Vpn betrug gemittelt 21 Jahre (s = 1,7 Jahre), es nahmen insgesamt 12 Vpn teil, Ausfälle gab es nicht.

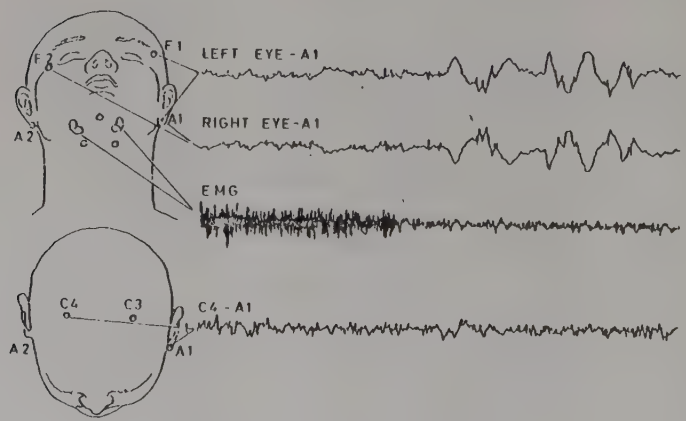
Die schlafgestörten Patienten meldeten sich in unserem Institut auf zwei Zeitungsartikel hin, die in den Westfälischen Nachrichten erschienen. In den Zeitungsberichten wurde die Schlafstudie dargestellt, die Teil einer größeren Untersuchung der Abteilung für Allgemeine Psychologie am Psych. Institut über die Therapie von Schlafstörungen war. Es wurde darum gebeten, daß sich Interessenten an einer Therapie gegen Schlafstörungen melden sollen. Ihnen wurden drei verschiedene Therapieformen angeboten: Akupunktur, Entspannungstraining und ein neues Medikament.

Nach einer ersten telefonischen Kontaktaufnahme wurden an die interessierten Patienten Fragebögen verschickt. Aus den Antworten wurde ersichtlich, wer bereit war, an der pharmakologischen Therapie teilzunehmen. Von ca. 110 Patienten waren 13 generell bereit dazu. Nach einer erneuten telefonischen Unterredung konnten 10 Personen für die pharmakologische Studie gewonnen werden. Diese wurden dann zu einer Sprechstunde eingeladen, in der ausführlich auf die Probleme der Patienten

eingegangen wurde und die Studie dargestellt wurde. Anschliessend wurde bei den Patienten der Quick- und der PTT-Wert bestimmt (die Infusionslösung zwischen den Blutentnahmen enthielt Heparin). Die Teilnehmer wurden instruiert, täglich den Protokollbogen auszufüllen und vorläufig ihre bisherige Medikation beizubehalten. Ab der ersten Experimentalwoche sollten sie dann nur noch das von uns zur Verfügung gestellte Medikament einnehmen. Dieses wurde ihnen jeweils für 7 Tage im voraus ausgegeben.
Falls Probleme auftreten sollten, wurde um unverzügliche Kontaktaufnahme unter einer vereinbarten Adresse gebeten.
Das Alter der Patienten betrug im Mittel 53,1 Jahre (s = 4 Jahre). Es nahmen, bedingt durch Ausfälle während des Experiments, 7 Personen bis zum Schluß teil (davon 4 ♀, 3 ♂).
Alle Patienten erhielten im Anschluß an dieses Experiment im Rahmen des Gesamtprojektes anschließend entweder eine Akupunkturbehandlung oder eine Entspannungstherapie.
Die Schlafstörung bestand im Mittel bereits seit 13,8 Jahren (s = 10,3 Jahre), das am häufigsten eingenommene Medikament war Oxazepam (= Adumbran oder Praxiten). Alle Patienten nahmen regelmäßig Medikamente ein.

Ausschlußkriterien aus der Studie waren:
Schwangerschaft bzw. ungenügende Kontrazeption, schlechter Allgemeinzustand, dekompensierte Erkrankungen hepatischer, renaler oder kardialer Art. Ferner bekannte Überempfindlichkeiten auf Benzodiazepine, Depressionen und Psychosen, gleichzeitige Einnahme anderer psychotroper Substanzen mit stark sedierender Komponente, wie z.B. Neuroleptika, Antidepressiva, Analgetika und Sedativa. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Verdacht auf Toxikomanie und Alkoholabusus sowie mit starken, akuten oder chronischen Schmerzzuständen.
Die Informationen dazu wurden aus einem Fragebogen, einer Untersuchung sowie einem Interview mit den Probanden gewonnen.

3.2. Durchführung des Experiments: Generell liefen die Schlaflabornächte folgendermaßen ab: Die Vpn wurden zu einer bestimmten Zeit (21.30 h die "Klinische Gruppe", 22.15 die KG) in das Labor bestellt. Es waren immer zwei Vpn gleichzeitig im Labor, das zwei Schlafplätze in zwei getrennten Räumen aufweist. Zuerst wurden die Vpn gebeten, sich umzukleiden und für das Zu-Bett-Gehen fertig zu machen. Danach wurden Blutdruck und Pulsfrequenz gemessen und jeweils in der zweiten Nacht Venenkatheter (Abbocath 16-G) gelegt. Im Anschluß daran wurden nach der Standard-Elektroden-Position für Schlafuntersuchungen nach Rechtschaffen und Kales die Elektroden geklebt. Es wurden Ag-AgCl-Elektroden der Fa. Beckman verwendet, für das EEG eine silver-cup surface electrode (Nr. 214410), Position C 4 gegen A 1, für die anderen Meßpunkte 11 mm-Elektroden (Nr. 217412) am Kinn (EMG), an den Augen sowie am Mastoid (siehe Abbildung).



Die Abb. 1 7 zeigt die Standard-Elektroden-Position nach Rechtschaffen und Kales (Heyden 1979).

Alle Elektroden wurden mit einer Beckman Leitpaste gefüllt und entweder mit Kleberingen oder mit Kollodium (EEG) an der Hautoberfläche befestigt. Vorher wurden die entsprechenden Stellen sorgfältig mit Alkohol gereinigt, um die Obergangswiderstände zu verringern. Nach dieser Prozedur, die pro Vpn ca. 15 min dauerte, wurden ein impedance-checking sowie eine Probeableitung mit Setzung von 50 µV-Eichzacken durchgeführt. Der Obergangswiderstand durfte beim EEG 5 kOhm nicht überschreiten, meist wurde ein Widerstand von weniger als 2 kOhm erreicht.

Befanden sich die Patienten im Bett, wurden jeweils in den zweiten Labornächten die Infusionsverlängerungen angeschlossen und die Infusion (500 ml NaCl mit 2500 I.E. Heparin) kurzzeitig auf "Strahl" gestellt. Die Infusionen befanden sich jeweils im Versuchsleiterraum. Die Infusion wurde über ein herkömmliches Infusionsbesteck und eine zusätzliche spezielle Infusionsverlängerung (Länge 200 cm mit starrer Wand und einem Gesamtinnenvolumen von 1,5 ml, beidseitig Luer-Schraubverschluß) durch die Wand hindurch in den Versuchspersonenraum geleitet. Dadurch war die Blutentnahme durch die Wand hindurch und ohne den Patienten zu wecken möglich, außerdem hatten die Vpn genügend Bewegungsfreiheit.

Die Vpn wurden instruiert, daß sie jederzeit über eine Sprechanlage mit dem Vl verbunden seien und daß sie somit alle Wünsche und Besonderheiten mitteilen könnten. Unmittelbar vor Gabe des Pharmakons (der Zeitpunkt konnte von den Vpn gewählt werden) wurden nochmals Blutdruck und Herzfrequenz gemessen. Die Vl notierten sämtliche Daten in einem Protokollbogen.

In den "Blutnächten" wurden dann zu den entsprechenden Zeitpunkten (Leerwert, nach 20, 40, 60 min, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h) die Blutentnahmen durchgeführt. Dazu wurde die Infusion kurz gestoppt und abgeklemmt. Danach wurde mit einer 5 ml-Spritze aus der Infusionsverlängerung ca. 1,5 - 2 ml "Vorlauf" abgezogen (vorwiegend heparinisiertes NaCl mit Blut vermischt), bis sicher nur noch venöses Blut unverdünnt aspiriert wurde.

Anschließend wurde mit einer präparierten Monovette (5 ml-Monovette Sarstedt) Blut langsam aus der Vene abgezogen, hierfür wurde der Arm nicht gestaut. Die Monovetten waren mit einer speziellen Lösung präpariert (100 µl einer Lösung von 72 mg Glutathion, 108 mg EGTA und 20 µl Liquemin auf 1 ml H_2o, eingestellt auf pH 6,6). Das so präparierte Blut wurde sofort nach der Entnahme in der Monovette zentrifugiert (10 min bei 6000 Upm), das Serum decantiert und tiefgefroren.
Unmittelbar im Anschluß an die Blutentnahme wurde die Infusion wieder angesteckt und die Infusionsgeschwindigkeit kurzzeitig auf maximal eingestellt, damit sich in der Infusionsverlängerung keine Blutgerinnsel bilden konnten und der Zugangsweg offengehalten wurde.
Am nächsten Morgen wurden die Vpn zu einem vereinbarten Zeitpunkt geweckt, die Elektroden und der Katheter entfernt, im Bett und nach dem Aufstehen RR und Herzfrequenz gemessen und den Vpn (je nach Wunsch) ein Frühstück serviert. Ferner wurden alle Vpn mit den standardisierten Fragen nach dem Schlafverlauf befragt (siehe Seite 31). Bei der KG wurde danach ein Test zur Prüfung der Feinmotorik durchgeführt (Darstellung der Ergebnisse erfolgt a.a.Stelle).
Alle Aufzeichnungen wurden mit einem Beckman 8-Kanal-Polygraphen R-612 durchgeführt. Das Gerät ist mit zwei Anschlußboxen (für zwei Räume) und entsprechenden Kopplern sowie einer Elektroden-Anwahltafel mit impedance-checking versehen. Als Koppler wurden für das EEG und das EOG AC/DC Koppler Typ 9806 A verwendet, für das EMG ein EMG Averaging Koppler Typ 9852 A in direct-Position. Die Zeitkonstanten betrugen beim EEG 0,3 sec, beim EOG 1 sec und beim EMG 0,1 sec. Die Empfindlichkeiten der Verstärker waren beim EEG mindestens 50 µV/cm (justiert d Eichzacke), beim EOG auch 50 µV/cm und 20 µV/cm beim EMG. Die Papiergeschwindigkeit betrug ständig 10 mm/sec, die Eingänge waren bei der Messung des EEG auf unipolar, bei den EOG-Kanälen ebenfalls auf unipolar und beim EMG auf differential geschaltet. Es wurde nach Möglichkeit auf den

Gebrauch der vorhandenen aktiven 50 Hz-Filter verzichtet, die Tiefpassfilter wurden auf 30 Hz beim EEG und EOG, sowie auf 100 Hz beim EMG eingestellt.
Für eine zusätzliche visuelle Überwachung während der Ableitung stand ein Display zur Verfügung, das das EEG jedes Patienten anzeigte. Der Vl konnte über zwei unabhängige Sprechanlagen jederzeit Kontakt mit den Vpn aufnehmen, ferner waren die Geräusche aus den beiden Versuchspersonenräumen jederzeit vom Versuchsleiter zu hören.
Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen: Im Gegensatz zu der Klinischen Gruppe erhielt die Kontrollgruppe das Medikament nur in den Labornächten. Eine tägliche Medikamentengabe wäre schwierig zu überwachen gewesen und erschien daher als nicht sinnvoll. Die subjektiven Fragebögen wurden von der Klinischen Gruppe bereits vor dem eigentlichen Experiment mit der früheren Medikation ausgefüllt.
Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen der Untersuchung ist das Alter. Der Altersunterschied ist so groß, daß ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen leider nicht in Frage kommt.

3.3. Durchführung der Auswertung: Von allen Vpn liegen sehr viele subjektive und objektive Daten vor. Die Auswertung erfolgt getrennt nach subjektiven und objektiven Daten sowie getrennt für die Klinische Gruppe und für die Kontrollgruppe. Gemäß den Hypothesen (siehe Kap. 1.4) erfolgt eine statistische Analyse so, daß Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsbedingungen (unterschiedliche Medikamente) getestet werden. Hierfür kommen der t-Test für abhängige Stichproben sowie der Wilcoxon-Test in Frage. Aufgrund der Daten wäre eine einfaktorielle Varianzanalyse für Meßwiederholung möglich, der rechnerische Aufwand dafür ist jedoch höher als für drei einzelne t-Tests bzw. Wilcoxon-Tests.
Die verwendeten Tests dienten dazu festzustellen, ob sich die Mittelwerte μ 1 und μ 2 der zwei Grundgesamtheiten signifikant voneinander unterscheiden. Die Testvoraussetzung für den t-Test ist dabei, daß die zu prüfenden Daten normalverteilt sind.* Da dies nicht mit Sicherheit anzunehmen ist und da N (die Anzahl der Probanden) relativ klein ist, wurde der Wilcoxon-Test generell als zweiter Signifikanztest verwendet. Er basiert auf einer Rangordnung (siehe Ramm 1976) der Differenzen von Meßwertpaaren und ist verteilungsunabhängig (non-parametrisch). Der Wilcoxon-Test entspricht daher vom Zweck her dem t-Test für abhängige Stichproben, er gilt dabei als der schärfste non-parametrische Test (Sachs 1978).
Carry-over-Effekte sind bei dem hier gewählten Versuchsdesign nicht zu erwarten, wenngleich sie generell bei cross-over-designs leicht auftreten können. Durch die Planung als "three-phase-design" mit einer unwirksamen Substanz in der Mitte (gleichzeitig als wash-out-period) ist die Wahrscheinlichkeit für ein carry-over sehr gering, sofern die Halbwertszeit des in der ersten Phase verabreichten Medikaments gering genug ist (Oxazepam ca. 10 h).
Die Mittelwerte jeder Versuchsgruppe wurden gebildet über die einzelnen Versuchsnächte jeder Bedingung, d.h. pro Vpn und pro Versuchsbedingung wurde aus zwei Nächten ein Mittel-

* Eine Prüfung auf Normalverteilung erfolgte wegen des kleinen N nicht; sie erscheint bei Anwendung zweier Testverfahren vernachlässigbar (siehe auch Seite 62).

wert gebildet. Diese Mittelwerte wiederum galten als Rohwerte für die Berechnung des Gruppenmittelwerts.Würde man dagegen aus jeder einzelnen Versuchsnacht die Mittelwerte errechnen, so erhielte man pro Versuchsbedingung zwei Mittelwerte, die jedoch viel empfindlicher auf Ausreißer wären. Andererseits erlaubte dieses Verfahren die Prüfung auf Habituationseffekte an das Labor. Da sogenannte "first-night-effects" jedoch auszuschließen sind (Coates et al. 1979), erfolgt die Auswertung mit drei Mittelwerten.

Das Problem der Ausreißer ist bei kleinem N von relativ großer Bedeutung. Dieses Problem ist jedoch beim Wilcoxon-Test geringer, da er nicht auf Mittelwerten und Streuungen basiert, sondern ein Rang-Differenz-Test ist. In Frage gekommen wäre auch ein Trend-Test, der jedoch bei nur drei Meßpunkten nicht sinnvoll anzuwenden ist. Wären die einzelnen Daten nicht abhängig, hätte auch ein erweiterter Median-Test zur Anwendung kommen können. So wurden dann lediglich der Wilcoxon-Test und der t-Test für abhängige Stichproben in allen Vergleichen verwendet. Nach Altman (1980) ist die Anwendung mehrerer Signifikanztests durchaus sinnvoll und empfehlenswert.

Die statistische Analyse der Daten wurde bei der Klinischen Gruppe auf der Basis von Prozentwerten (eine Nacht entspricht 100%, auf sie beziehen sich prozentual die Zeiten der Schlafstadien) vorgenommen.

Diese Art der Be rechnung ist üblich (siehe z.B. Oswald 1980) und sinnvoll. Sie erlaubt einen Vergleich zwischen den verschiedenen Bedingungen unter der Voraussetzung, daß die Gesamtschlafdauer unter den Versuchsbedingungen nicht signifikant differiert. Da dies in dem vorliegenden Experiment grundsätzlich der Fall sein müßte, lag es nahe, die Anteile der Schlafstadien am Gesamtschlaf als Prozentwerte zu berechnen. Wäre die Gesamtschlafdauer der Bedingungen signifikant unterschiedlich, so träten die prozentualen Anteile der einzelnen Schlafphasen je nach Änderung stärker oder schwächer hervor; es liegt dann eine Art Ausgangslagenabhängigkeit vor. Zur Sicherheit wurde daher ein t-Test zur Prüfung des Unter-

schieds der Gesamtschlafdauer durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß die Gesamtschlafdauer der drei Versuchsbedingungen bei der Klinischen Gruppe nicht signifikant differierte.
Bei der Kontrollgruppe hingegen waren signifikante Unterschiede der Gesamtschlafdauer zwischen den Versuchsbedingungen nachweisbar (siehe Seite 56). Daher wurde bei ihr die statistische Analyse auf der Basis der Rohwerte (Zeitmaße mit der Einheit 0,5 min) durchgeführt.
Aus methodischem Interesse wurde zum Teil die statistische Prüfung auf der Basis von Prozentwerten und Absolutwerten durchgeführt; es zeigten sich bei der Klinischen Gruppe keine Unterschiede, dagegen jedoch bei der KG.

Die Mittelwerte aus den beiden Nächten jeder Versuchsbedingung pro Vpn wurden mit Hilfe eines Computerprogramms errechnet.* Wie aus den Tabellen (siehe Anhang) ersichtlich, wurden aus den eingegebenen Werten für jede Vpn und Nacht folgende Kennwerte errechnet und ausgedruckt:

1. Die Gesamtschlafdauer (in Minuten)
2. Anzahl der Schlafstadienwechsel (Häufigkeit)
3. Einschlafzeit E 1 (berchnet bis zum 1. Auftreten von Schlafstadium 1, in Minuten und als Prozentwert)
4. Einschlafzeit E 2 (berechnet als Zeit vom Zeitpunkt "Licht aus" bis zum ersten Auftreten von Schlafstadium 2, in Minuten und als Prozentwert)
5. Stadium 4 (in Minuten und als Prozentwert)
6. Stadium 3 (in Minuten und als Prozentwert)
7. Stadium 2 (in Minuten und als Prozentwert)
8. Stadium 1 (in Minuten und als Prozentwert)
9. REM-Schlaf (in Minuten und als Prozentwert)
10. Wachzeit incl. der Einschlafzeit (in Minuten)
11. moving times (Bewegungsartefakte (in Minuten)
12. Stadium 3 und 4 als Mittelwert beider Nächte einer Bedingung
13. Wachzeit abzügl. Einschlafzeit (effektive Wachzeit nach dem Einschlafen) als Mittelwert beider Nächte einer Bedingung

* Für die Entwicklung und Anwendung der Programme sei Herrn Dipl.-Psych. Lothar Ludwig und Dipl.-Psych. Thomas Heyden herzlichst gedankt

Aus diesen Kennwerten wurden dann folgende Kriteriumsvariablen einer statistischen Analyse (siehe auch Seite 32) unterzogen:

1. Die Einschlafzeiten E 1 und E 2
2. Die Schlafstadien 3 und 4 (Tiefschlaf)(Anteil an der Gesamtnacht)
3. REM-Schlaf (Dauer an der Gesamtnacht)
4. Aufwachzeit (Zeit insgesamt ohne Einschlafzeit)

Diese Kriteriumsvariablen gelten als valide Kennwerte (siehe z.B. Oswald 1980) zur Charakterisierung des Schlafs unter pharmakologischen Bedingungen bzw. zur Prüfung eines Behandlungseffektes.

Als weitere Kriteriumsvariablen wurden mit Hilfe inferenzstatistischer Methoden ausgewertet:

- Das subjektive Rating der Schlafqualität
- Die Verteilung der Schlafstadien REM und 3 + 4 in Abhängigkeit von der Pharmakokinetik
- Der Unterschied im Niveau der Plasma-Catecholamine

Darüberhinaus wurden die Verläufe der Plasmacatecholamine in Form von Mittelwertsverläufen dargestellt, ferner die individuellen Schlafkurven.

4. Darstellung der Ergebnisse:

4.1.1. Darstellung der Ergebnisse der Klinischen Gruppe - EEG:

Zu Hypothese 1: Die Einschlafzeiten E1 und E2 sind unter den Medikamenten-Bedingungen kürzer als unter Placebo, sie sind unter Midazolam kürzer als unter Oxazepam.

Die nachfolgende Aufstellung zeigt die Mittelwerte und Streuungen der Einschlafzeiten E 1 und E 2 unter den verschiedenen Bedingungen:

Mittelwerte und Streuungen der Einschlafzeit E 1:

Oxazepam: $\bar{x}$ = 41,27 min s = 27,73; $\bar{x}$ = 8,84% s = 5,95

Placebo: $\bar{x}$ = 44,19 min s = 31,26; $\bar{x}$ = 8,97% s = 6,16

Midazolam: $\bar{x}$ = 23,81 min s = 13,98; $\bar{x}$ = 4,96% s = 2,93

Die Mittelwerte und Streuungen der Einschlafzeit E 2:

Oxazepam: $\bar{x}$ = 55,43 min s = 31,94; $\bar{x}$ = 11,91% s = 6,89

Placebo: $\bar{x}$ = 58,74 min s = 43,59; $\bar{x}$ = 11,91% s = 8,37

Midazolam: $\bar{x}$ = 29,03 min s = 12,80; $\bar{x}$ = 6,07% s = 2,66

Wilcoxon-Test auf der Basis der Prozentwerte (E 1):

Vergleich E 1 Oxazepam - Placebo nicht signifikant

Vergleich E 1 Oxazepam - Midazolam nicht signifikant

Vergleich E 1 Placebo - Midazolam nicht signifikant

T-Test auf der Basis der Prozentwerte:

Vergleich E 1 Oxazepam - Placebo nicht signifikant

Vergleich E 1 Oxazepam - Midazolam nicht signifikant

Vergleich E 1 Placebo - Midazolam nicht signifikant

Wilcoxon-Test auf der Basis der Rohwerte (E 2):

Vergleich E 2 Oxazepam - Placebo nicht signifikant

Vergleich E 2 Oxazepam - Midazolam T-Werte 26 und 2, d.h. signifikant mit p = 0,025 bei einseitiger Fragestellung

Vergleich E 2 Placebo - Midazolam T-Werte 26 und 2, d.h. signifikant mit p = 0,025 bei einseitiger Fragestellung

T-Test auf der Basis der Prozentwerte (in Klammer auf der Basis der Rohwerte):

Vergleich E 2 Oxazepam - Placebo t = 0 (-0,12), nicht signifikant

Vergleich E 2 Oxazepam - Midazolam t = 2,35 (2,28), d.h. signifikant mit $p < 0,05$ bei 6 FG und einseitiger Fragestellung
Vergleich E 2 Placebo - Midazolam t = 1,73 (1,73), d.h. nicht signifikant

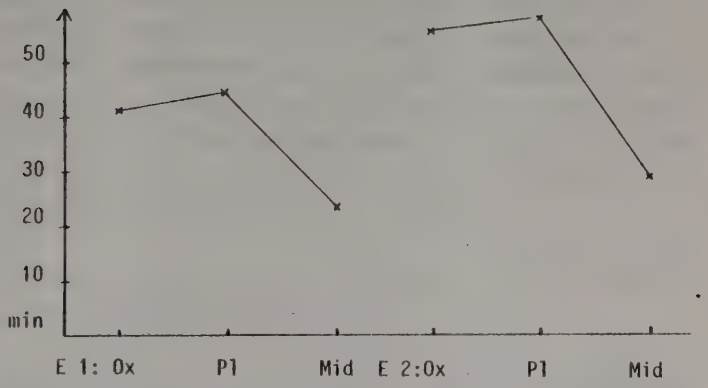


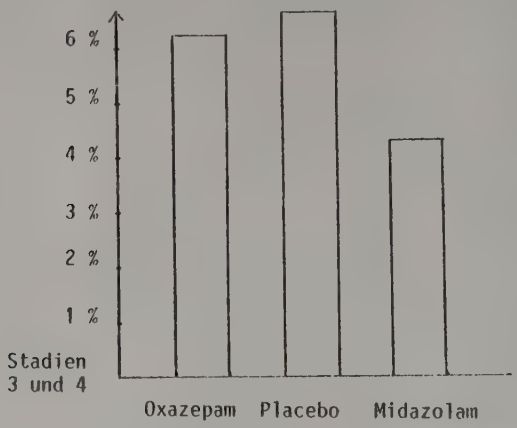
Abb. 18 zeigt die Einschlafzeiten E 1 und E 2 unter den verschiedenen Medikamentenbedingungen

Daraus folgt, daß die Hypothese 1 unter Verwendung der Einschlafzeit E 2, die valider ist als E 1, angenommen werden kann für das Medikament Midazolam; die Patienten schlafen unter Midazolam eindeutig und signifikant schneller ein als unter Placebo und als unter Oxazepam.
Interessant ist, daß die Auswertung auf der Basis der Roh- und Prozentwerte keinen Unterschied ergab. Ferner ist interessant, daß mit dem Wilcoxon-Test, der sicher schärfer ist als der t-Test, jedoch nicht so empfindlich für Ausreißer; mehr Vergleiche signifikant werden.

Zu Hypothese 2: Unter den Medikamenten-Bedingungen findet eine Suppression der Tiefschlafphasen (3 + 4) statt.

Die folgende Auflistung zeigt die prozentualen Anteile und die Absolutzeiten der Schlafstadien 3 und 4 unter den verschiedenen Bedingungen:

Oxazepam: 3 u. 4 $\bar{x}$ = 6,21 % s = 5,89; $\bar{x}$ = 29,2 min s = 28,5
Placebo: 3 u. 4 $\bar{x}$ = 6,61 % s = 4,94; $\bar{x}$ = 32,3 min s = 24,7
Midazolam: 3 u. 4 $\bar{x}$ = 4,26 % s = 3,95; $\bar{x}$ = 20,9 min s = 19,7



Die Abb. 19 oben zeigt den prozentualen Anteil der Schlafstadien 3 und 4 am Gesamtschlaf unter den verschiedenen Medikamentenbedingungen

Wilcoxon-Test auf der Basis von Prozentwerten:
Vergleich 3 + 4 Oxazepam - Placebo nicht signifikant
Vergleich 3 + 4 Oxazepam - Midazolam nicht signifikant
Vergleich 3 + 4 Placebo - Midazolam, T-Werte 24 und 4, d.h. nicht signifikant, jedoch tendenziell ein Unterschied
T-Test auf der Basis von Prozentwerten:
Vergleich 3 + 4 Oxazepam - Placebo nicht signifikant
Vergleich 3 + 4 Oxazepam - Midazolam nicht signifikant
Vergleich 3 + 4 Placebo - Midazolam t = 2,02 bei 6 FG und einseitiger Fragestellung signifikant mit p = 0,05

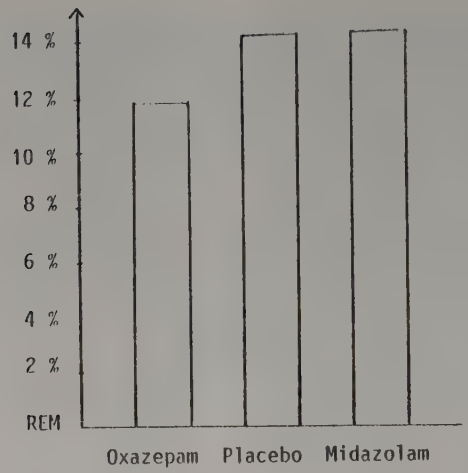
Daraus folgt, daß die Hypothese 2 insoweit angenommen wird, daß Midazolam die Schlafstadien 3 und 4 gegenüber Placebo unterdrückt. Der Unterschied ist mit $p = 0,05$ signifikant. Eine Kontrollrechnung auf der Basis der absoluten Zeitmaße ergab das gleiche Bild; auch hier war der Unterschied von Midazolam zu Placebo mit $p = 0,05$ signifikant.
Oxazepam dagegen zeigt diesen Effekt nicht, es supprimiert die Schlafstadien 3 und 4 leicht, jedoch nicht signifikant. Tendenziell war dieses Ergebnis auch bei Anwendung des Wilcoxon-Tests zu sehen. Eingeschränkt wird das Ergebnis dadurch, daß die Voraussetzung für die Anwendung des t-Tests, die Prüfung auf Normalverteilung, aufgrund des kleinen N von 7 nicht durchgeführt werden konnte.

Zu Hypothese 3: Unter den Medikamentenbedingungen findet eine Suppression der REM-Phasen statt.
Die folgende Auflistung zeigt die prozentualen Anteile und die Absolutzeiten der REM-Phasen unter den verschiedenen Bedingungen:

Oxazepam: REM $\bar{x} = 11,74$ % $s = 5,47$; $\bar{x} = 55,14$ min $s = 25,73$
Placebo: REM $\bar{x} = 14,19$ % $s = 2,69$; $\bar{x} = 68,30$ min $s = 12,10$
Midazolam: REM $\bar{x} = 14,30$ % $s = 8,00$; $\bar{x} = 68,56$ min $s = 38,96$

Wilcoxon-Test auf der Basis von Prozentwerten:
Vergleich REM Oxazepam - Placebo nicht signifikant
Vergleich REM Oxazepam - Midazolam nicht signifikant
Vergleich REM Placebo - Midazolam nicht signifikant
T-Test auf der Basis der Prozentwerte:
Vergleich REM Oxazepam - Placebo nicht signifikant
Vergleich REM Oxazepam - Midazolam nicht signifikant
Vergleich REM Placebo - Midazolam nicht signifikant

Daraus folgt, daß unter den Medikamentenbedingungen gegenüber Placebo keine Suppression von REM-Phasen gefunden werden konnte. Es sind zwischen allen Bedingungen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Anteils der REM-Phasen sichtbar.



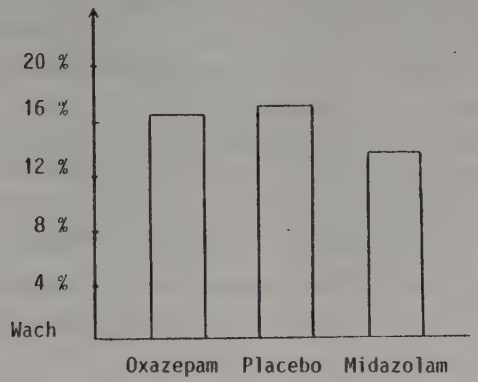
Die Abb. 20 oben zeigt den prozentualen Anteil der REM-Phasen am Gesamtschlaf unter den verschiedenen Bedingungen

Da die oben dargestellten Ergebnisse auf der Basis der Prozentwerte weit von der Signifikanzgrenze entfernt sind, wird auf eine gesonderte Auswertung auf der Basis der Rohwerte verzichtet.

Zu Hypothese 4: Die Wachzeiten sind unter den Medikamentenbedingungen kürzer als unter Placebo.

Die folgende Auflistung zeigt die prozentualen Anteile der Wachzeiten am Gesamtschlaf:

Oxazepam: Wach $\bar{x}$ = 16,24 % s = 8,93; $\bar{x}$ = 75,23 min s = 37,4
Placebo: Wach $\bar{x}$ = 16,73 % s = 7,22; $\bar{x}$ = 80,91 min s = 32,4
Midazolam: Wach $\bar{x}$ = 13,50 % s = 12,13; $\bar{x}$ = 63,25 min s = 51,36



Die Abb. 21 oben zeigt den prozentualen Anteil der Wachzeiten am Gesamtschlaf unter den verschiedenen Medikamentenbedingungen

Wilcoxon-Test auf der Basis von Prozentwerten:
Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant
Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant
Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant
T-Test auf der Basis von Prozentwerten:
Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant
Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant
Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant

Daraus folgt, daß die Hypothese 4 verworfen wird. Unter den Medikamentenbedingungen kommt es zu keiner signifikanten Verringerung der Wachzeiten.

4.1.2. Kontrollgruppe, EEG-Daten:

In einem ersten Schritt wurde die Gesamtschlafdauer auf Unterschiede geprüft; dabei stellte sich heraus, daß diese teilweise signifikant unterschiedlich war, obwohl die "Licht aus"- und Weckzeitpunkte relativ konstant blieben. Sind die Gesamtschlafzeiten signifikant unterschiedlich, so ist eine Auswertung unter Verwendung der Prozentwerte kritisch. Von daher werden hier die Auswertungen zur Prüfung der Hypothesen auf der Basis der Rohwerte vorgenommen. In einem Vergleich wird dann auf die Unterschiede zwischen der Auswertung auf der Basis der Prozentwerte eingegangen.

Die mittlere Gesamtschlafdauer betrug (in Minuten):

Oxazepam: $\bar{x}$ = 438,12 min s = 37,76 — t=1,13
Placebo: $\bar{x}$ = 426,39 min s = 27,44 — t=4,13 — t=2,99
Midazolam: $\bar{x}$ = 410,08 min s = 19,45

Der Unterschied zwischen Midazolam und Placebo ist mit p=0,001 signifikant, der Unterschied zwischen Oxazepam und Midazolam mit p=0,01.

Zu Hypothese 1: Die Einschlafzeiten E 1 und E 2 sind unter den Medikamenten-Bedingungen verkürzt.

Die nachfolgende Aufstellung zeigt die Mittelwerte und Streuungen der Einschlafzeiten E 1 und E 2 unter den verschiedenen Bedingungen:

Einschlafzeit E 1:

Oxazepam: $\bar{x}$ = 17,99 min s = 15,23 — n.s.
Placebo: $\bar{x}$ = 18,11 min s = 13,88 — n.s. — n.s.
Midazolam: $\bar{x}$ = 11,91 min s = 5,78

Einschlafzeit E 2:

Oxazepam: $\bar{x}$ = 26,92 min s = 20,21 — n.s.
Placebo: $\bar{x}$ = 24,61 min s = 15,36 — n.s. — n.s.
Midazolam: $\bar{x}$ = 17,24 min s = 6,54

Wilcoxon-Test auf der Basis der Rohwerte:

Vergleich E 1 Oxazepam - Placebo nicht signifikant

Vergleich E 1 Oxazepam - Midazolam nicht signifikant

Vergleich E 1 Placebo - Midazolam nicht signifikant
T - Test auf der Basis der Rohwerte:
Vergleich E 1 Oxazepam - Placebo t=-0.02, nicht signifikant
Vergleich E 1 Oxazepam - Midazolam t=1,30, nicht signifikant
Vergleich E 1 Placebo Midazolam t=1,70, nicht signifikant
Wilcoxon-Test auf der Basis der Rohwerte:
Vergleich E 2 Oxazepam - Placebo nicht signifikant
Vergleich E 2 Oxazepam - Midazolam nicht signifikant
Vergleich E 2 Placebo - Midazolam T-Werte 62,5 und 15,5, d.h. signifikant p=0,05 für einseitige Fragestellung.
T - Test auf der Basis der Rohwerte:
Vergleich E 2 Oxazepam - Placebo t=0,31, nicht signifikant
Vergleich E 2 Oxazepam - Midazolam t=1,55, nicht signifikant
Vergleich E 2 Placebo - Midazolam t=1,97, signifikant mit p<0,05 bei einseitiger Fragestellung.

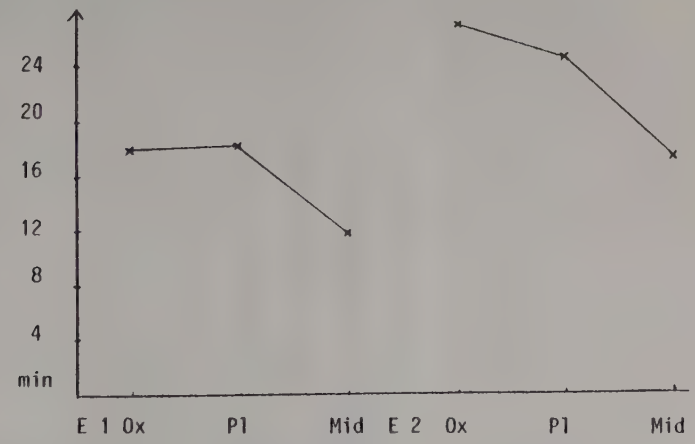


Abb. 22 zeigt die Einschlafzeiten E 1 und E 2 in Minuten

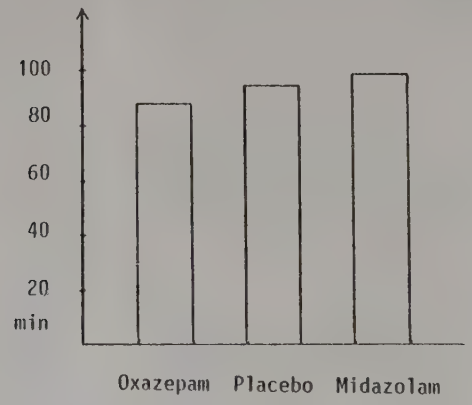
Daraus folgt, daß die Hypothese 1 zum Teil angenommen werden kann. Es wurde gezeigt, daß die Einschlafzeit E 2 unter Midazolam gegenüber Placebo signifikant kürzer ist. Der unterschied zu Oxazepam und zwischen Oxazepam und Placebo ist dagegen nicht signifikant, ebenso nicht die Differenzen bei der Einschlafzeit e 1.

Zu Hypothese 2: Unter der Medikamentenwirkung findet eine Suppression der Schlafstadien 3 und 4 statt.
Die nachfolgende Aufstellung zeigt die Mittelwerte und Streuungen der Schlafstadien 3 und 4 unter den verschiedenen Bedingungen:

Oxazepam: $\bar{x}$ = 86,95 min s = 19,99
Placebo: $\bar{x}$ = 93,88 min s = 34,79
Midazolam: $\bar{x}$ = 95,88 min s = 21,96

n.s. (Oxazepam – Placebo)
n.s. (Placebo – Midazolam)
n.s. (Oxazepam – Midazolam)

Wilcoxon-Test auf der Basis der Rohwerte:
Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant
Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant
Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant
T - Test auf der Basis der Rohwerte:
Vergleich Oxazepam - Placebo t=-0,92, nicht signifikant
Vergleich Oxazepam - Midazolam t=-1,53, nicht signifikant
Vergleich Placebo - Midazolam t=-0,31, nicht signifikant



Die Abb. 23 zeigt den Anteil der Schlafstadien 3 und 4 in Minuten am Gesamtschlaf unter den verschiedenen Medikamentenbedingungen

Hypothese 2 ist nach den oben dargestellten Ergebnissen abzulehnen; es findet keine Suppression der Schlafstadien 3 und 4 statt.

Zu Hypothese 3: Unter der Medikamentenbedingung findet eine Suppression der REM-Phasen statt.

Die nachfolgende Aufstellung zeigt die Mittelwerte und Streuungen der REM-Phasen unter den verschiedenen Bedingungen:

Oxazepam: $\bar{x}$ = 84,88 min s = 32,29
Placebo: $\bar{x}$ =102,79 min s = 26,65 — sign.
Midazolam: $\bar{x}$ = 76,02 min s = 16,70 — sign.
n.s.

Wilcoxon-Test auf der Basis der Rohwerte:

Vergleich Oxazepam - Placebo T-Werte 9 und 69, d.h. signifikant mit p = 0,01 bei einseitiger Fragestellung und N=12

Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant

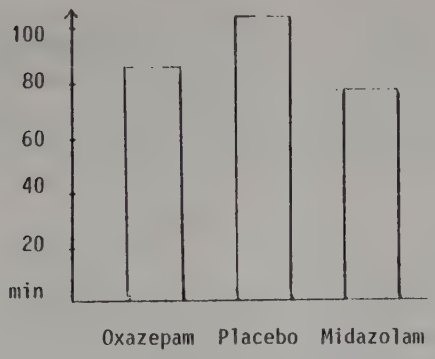
Vergleich Placebo - Midazolam T-Werte 67 und 11, d.h. signifikant mit p = 0,025 bei einseitiger Fragestellung und N=12

T - Test auf der Basis der Rohwerte:

Vergleich Oxazepam - Placebo t=-3,21, sehr signifikant mit p < 0,005 bei einseitiger Fragestellung und 11 FG

Vergleich Oxazepam - Midazolam t=0,81, nicht signifikant

Vergleich Placebo - Midazolam t=3,22, sehr signifikant mit p < 0,005 bei einseitiger Fragestellung und 11 FG



Die Abb. 24 zeigt den Anteil des REM-Schlafes in Minuten am Gesamtschlaf unter den verschiedenen Medikamentenbedingungen

Die Hypothese 3 ist anzunehmen; es findet unter beiden Medikamenten eine deutliche, hochsignifikante Suppression des REM-Schlafes statt.

Zu Hypothese 4: Die Wachhäufigkeit bzw. Wachzeit ist unter den Medikamenten-Bedingungen geringer.
Die nachfolgende Aufstellung zeigt die Mittelwerte und Streuungen der Wachzeiten (Wach ohne E 1) unter den verschiedenen Bedingungen:

Oxazepam: $\bar{x}$ = 7,64 min s = 7,81 } n.s.
Placebo: $\bar{x}$ = 4,58 min s = 4,72 } sign. — sign.
Midazolam: $\bar{x}$ = 1,13 min s = 3,44

Wilcoxon-Test auf der Basis der Rohwerte:
Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant
Vergleich Oxazepam - Midazolam T-Werte 54 und 1, d.h. signifikant mit $p < 0,005$ für einseitige Fragestellung bei N=10
Vergleich Placebo - Midazolam T-Werte 64 und 2, d.h. signifikant mit $p < 0,005$ für einseitige Fragestellung bei N=11
T - Test auf der Basis der Rohwerte:
Vergleich Oxazepam - Placebo t=1,15, nicht signifikant
Vergleich Oxazepam - Midazolam t=3,34, signifikant mit $p < 0,005$ bei einseitiger Fragestellung und 11 FG
Vergleich Placebo - Midazolam t=3,54, signifikant mit $p < 0,005$ bei einseitiger Fragestellung und 11 FG

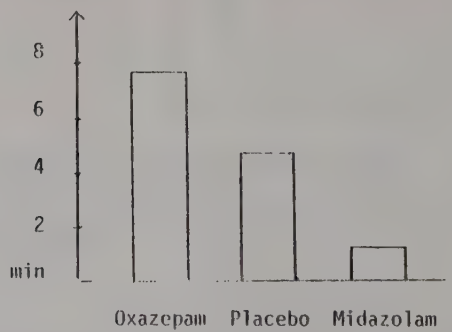


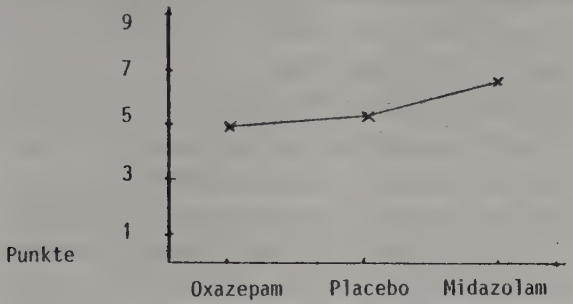
Abb. 25 zeigt die Wachzeiten unter den verschiedenen Medikamentenbedingungen

Die Hypothese 4 ist zum Teil anzunehmen; unter dem Medikament Midazolam ist eine hochsignifikante Verringerung der Wachzeit festzustellen. Diese Verringerung ist sowohl gegenüber Oxazepam wie auch gegenüber Placebo signifikant. Bei näherer Betrachtung ist allerdings nicht auszuschließen, daß als konfundierende Variable die Habituation an das Labor eine Rolle spielt.

4.2. Subjektive Daten: Die subjektive Beurteilung der Schlafqualität wurde von den Probanden mittels einer neunstufigen Skala (siehe Seite 31) vorgenommen.
Diese Frage wurde von der Klinischen Gruppe jeden Morgen während der Studie beantwortet. Aus den 7 Antworten einer Woche (= einer Versuchsbedingung) wurde der Mittelwert errechnet. Bei der Kontrollgruppe wurde die Schlafqualität nur in den Medikamentennächten (= Labornächte) erfasst.
Die Auswertung erfolgte so, daß die Rohwerte der Skala transformiert wurden. Dabei erhielt die Antwort -4 einen Punkt, die Antwort +4 wurde in neun Punkte transformiert. Ein Punkt in der Beantwortung entspricht damit sehr schlechtem Schlaf, neun Punkte dagegen sehr gutem Schlaf.
Die statistische Analyse der Testwerte erfolgte dann wiederum mit Hilfe des t-Tests für abhängige Stichproben und des Wilcoxon-Tests. Eine Prüfung auf Normalverteilung der Daten erfolgte wegen der kleinen Anzahl nicht; sie ist bei gleichzeitiger Anwendung eines parametrischen und eines parameterfreien Tests auch vernachlässigbar.
Durch die Bildung von Mittelwerten aus den intervallskalierten Antworten waren die Werte dann auch metrisch und somit problemlos statistisch zu analysieren.

4.2.1. Darstellung der subjektiven Daten - Klinische Gruppe:
Die folgende Auflistung zeigt die Werte des subjektiven Ratings unter den verschiedenen Bedingungen:
Oxazepam: Subjektives Rating $\bar{x} = 4,94$ $s = 1,94$
Placebo: Subjektives Rating $\bar{x} = 5,41$ $s = 1,74$
Midazolam: Subjektives Rating $\bar{x} = 6,67$ $s = 0,75$
Bei der Betrachtung der individuellen Werte wie der Mittelwerte fällt auf, daß das subjektive Empfinden unter Oxazepam schlechter ist als unter Placebo. Würde man diese Patienten, die unter Placebo genauso gut oder besser als unter Oxazepam schlafen, als "Placebo-Schläfer" einstufen, so wäre das N für eine statistische Analyse zu klein. Von den insgesamt 7 Patienten gaben 4 an, unter Placebo besser schlafen zu können.

Die statistische Analyse mit Hilfe des t-Tests für abhängige Stichproben erbrachte folgende Ergebnisse:
Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant (t = -0,85)
Vergleich Oxazepam - Midazolam signifikant mit $p < 0,025$ bei einem t-Wert von -2,86, 6 FG und einseitiger Fragestellung
Vergleich Placebo - Midazolam signifikant mit $p < 0,05$ bei einem t-Wert von -2,02, 6 FG und einseitiger Fragestellung.
Wilcoxon-Test:
Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant
Vergleich Oxazepam - Midazolam signifikant mit $p = 0,05$ bei einem T-Wert von 3 bzw. 25 und N=7 bei einseitiger Fragestellung
Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant.



Die Abb. 26 zeigt das subjektive Rating unter den drei Medikamentenbedingungen

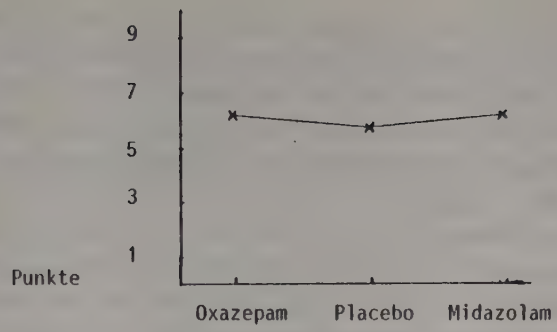
Daraus folgt, daß Hypothese 6 und Hypothese 7 zum Teil angenommen werden können. Die Patienten mit Schlafstörungen schlafen subjektiv unter Midazolam signifikant besser; dies deckt sich mit der signifikant verkürzten Einschlafzeit E 2 sowie mit den Ergebnissen der pharmakokinetischen Untersuchungen (siehe Seite 66). Es ist anzunehmen, daß die schlechtere subjektive Einschätzung des Oxazepam sowohl darauf zurückzuführen ist, daß dies die bereits vorher verwendete Medikation war und nun im Experiment keine Verbesserung festzustellen war. Ferner war bei diesem Medikament aufgrund der relativ langen Halbwertszeit (ca. 10 h) morgens ein hang-over-Effekt deutlich.

4.2.2. Kontrollgruppe, subjektive Daten: Ebenso wie bei der Klinischen Gruppe wurde das subjektive Empfinden der Schlafqualität am nächsten Morgen unmittelbar nach dem Aufstehen von den Versuchspersonen der Kontrollgruppe mittels einer neunstufigen Skala erfasst. Der Unterschied zur Klinischen Gruppe bestand darin, daß jedoch pro Versuchsbedingung nur zwei Meßpunkte, nämlich die Schlaflabornächte vorlagen. Die Kontrollgruppe erhielt ja lediglich im Schlaflabor Medikamente, während die Patienten jeden Abend Medikamente einnahmen.
Das weitere Vorgehen ist identisch mit dem bei der Klinischen Gruppe (siehe Seite 62).
Die folgende Auflistung zeigt die Mittelwerte:

Oxazepam: Subjektives Rating $\bar{x}$ = 6,25 s = 1,23 } n.s.
Placebo: Subjektives Rating $\bar{x}$ = 5,88 s = 1,71 } n.s.
Midazolam: Subjektives Rating $\bar{x}$ = 6,22 s = 1,06

Die statistische Analyse mit Hilfe des t-Tests für abhängige Stichproben erbrachte folgende Ergebnisse:
Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant (t = 0,83)
Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant (t = 0,08)
Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant (t = -0,59).
Wilcoxon-Test:
Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant
Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant
Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant

Auf Befragen der Versuchsleiter gaben die Vpn unter der Bedingung Oxazepam 9 mal, unter Placebo und Midazolam dagegen nur jeweils 2 mal an, am nächsten Tag müde gewesen zu sein. Bei insgesamt 24 Versuchsnächten pro Medikamentenbedingung ist dies unter Oxazepam in ca. 38% der Fall gegen jeweils ca. 8% bei Placebo und Midazolam.

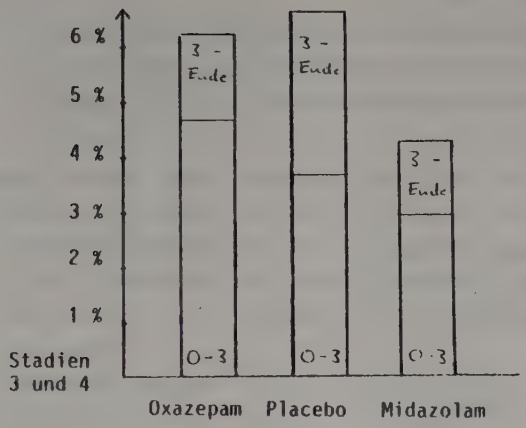


Die Abb. 27 zeigt das subjektive Rating unter den drei Medikamentenbedingungen

Aus den oben dargestellten Ergebnissen folgt, daß die Hypothesen 6 und 7 nur zum Teil angenommen werden können.
Es ist kein signifikanter Unterschied im subjektiven Rating der Schlafqualität zwischen den drei Bedingungen festzustellen. Dies verwundert auch nicht bei einer nicht schlafgestörten Kontrollgruppe, die ja ohnehin gut schläft und wohl nicht so sensibel den eigenen Schlaf beobachtet.
Auffallend dagegen ist, daß auf Befragen der Versuchsleiter immerhin in ca. 38% der Oxazepam-Nächte über Nachwirkungen am nächsten Morgen (hang-over-Effekt) geklagt wird.
Die Berichte dabei sind meist so, daß die Versuchspersonen viel Kaffee trinken müssen, um ihre normale Leistung bringen zu können. Eine Versuchsperson klagte darüber, daß sie beim Sport weit mehr als sonst schwitzen mußte.
Diese Ergebnisse sind mit viel Vorsicht so zu interpretieren, daß die Applikation von Oxazepam eher zu hang-over-Effekten führt als die Verabreichung eines nur kurz wirksamen Benzodiazepins wie Midazolam. Allerdings ist auch vorstellbar, daß hier Gewöhnungseffekte einsetzen können.
Die gefundenen Ergebnisse entsprechen auch der Pharmakokinetik, die für Oxazepam eine Halbwertszeit von ca. 10 h und für Midazolam eine HWZ von ca. 3 h ausweist (siehe auch Seite 66).

4.3. Verteilung der Schlafphasen: Da anzunehmen ist, daß Pharmaka hauptsächlich bei bestimmten Konzentrationen im Blut wirksam sind (biologische Verfügbarkeit), ist es in dieser Untersuchung von besonderem Interesse, die Medikamentenwirkung in Abhängigkeit von der Pharmakokinetik zu untersuchen.
In der pharmakokinetischen Untersuchung (über die an anderer Stelle berichtet wird) wurde festgestellt, daß die Plasmahalbwertszeiten von Oxazepam ca. 10 Stunden betragen, während die Plasmahalbwertszeiten des Midazolam bei ca. 3 Stunden liegen. Es ist daher mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß Oxazepam während der gesamten Nacht wirksam bleibt, während Midazolam bereits nach 3 Stunden keine Wirkung mehr zeigt. Daher wurde eine Analyse der objektiven EEG-Daten durchgeführt, bei der jeweils die Stadien REM und 3+4 bezüglich der ersten drei Stunden und bezüglich der Zeit nach drei Stunden bis zum Aufwachen verglichen wurden. Durch diesen Vergleich läßt sich feststellen, ob Wirkungen nur auftreten, solange hinreichend hohe Plasmaspiegel des Medikaments vorhanden sind. Ferner lassen sich Aussagen machen über die Effekte verschiedener Medikamente mit unterschiedliche Halbwertszeit bezogen auf den Zeitraum, in dem ein gleicher Wirkspiegel vorhanden ist. Schließlich läßt sich so die Hypothese überprüfen, ob Stadien, die anfänglich supprimiert werden, noch in derselben Nacht nachgeholt werden können (rebound in derselben Nacht)(siehe Seite 27).

4.3.1. Ergebnisse Verteilung - Klinische Gruppe: Die nachfolgende Auflistung zeigt die Mittelwerte und Streuungen der Schlafstadien 3+4 als Absolutwerte (in Minuten):
Oxazepam: 0 - 3 h $\bar{x}$ = 19,2 min s = 18; 3 - Rest $\bar{x}$ = 10,0 s = 11,4
Placebo: 0 - 3 h $\bar{x}$ = 18,0 min s = 15; 3 - Rest $\bar{x}$ = 14,5 s = 22,4
Midazolam: 0 - 3 h $\bar{x}$ = 14,5 min s = 13; 3 - Rest $\bar{x}$ = 6,5 s = 8,4



Die Abb. 28 oben zeigt die Anteile der Schlafstadien 3+4 am Gesamtschlaf; die obere Hälfte der Balken stellt die Zeit nach 3 h dar, die untere Hälfte zeigt den Anteil während der ersten drei Stunden Schlaf

Die statistische Analyse bezogen auf die Zeit 0 - 3 h erbrachte folgende Ergebnisse:

T-Test:

Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant (t-Wert 0,13)

Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant (t-Wert 0,88)

Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant (t-Wert 0,59)

Wilcoxon-Test:

Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant

Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant

Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant

Die statistische Analyse bezogen auf die Zeit ab nach 3 h bis zum Aufwachen brachte folgende Ergebnisse:

T-Test:

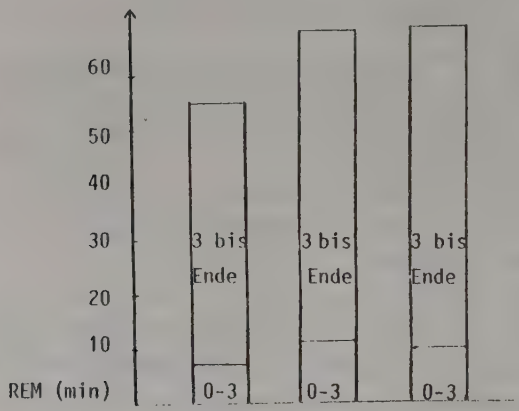
Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant (t-Wert -0,84)

Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant (t-Wert 1,26)

Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant (t-Wert 1,42)

Wilcoxon-Test:
Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant
Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant
Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant

Die nachfolgende Auflistung zeigt die Mittelwerte und Streuungen des REM-Schlafs als Absolutwerte (in Minuten):
Oxazepam: 0-3 h $\bar{x}$ = 7 min s = 6; 3-Rest $\bar{x}$ = 48,2 s = 21,9
Placebo: 0-3 h $\bar{x}$ = 11,3 s = 9; 3-Rest $\bar{x}$ = 57,1 s = 12,1
Midazolam: 0-3 h $\bar{x}$ = 9,9 min s = 8; 3-Rest $\bar{x}$ = 58,7 s = 32



Die Abb. 29 zeigt die Anteile des REM-Schlafs am Gesamtschlaf; die untere Hälfte zeigt den Anteil während der ersten drei Stunden, die obere Hälfte den Anteil während des Rests der Nacht

Die statistische Analyse bezogen auf die Zeit 0 - 3 h erbrachte folgende Ergebnisse:
T-Test:
Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant (t-Wert -1,20)
Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant (t-Wert -0,65)
Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant (t-Wert 0.40)

Wilcoxon-Test:
Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant
Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant
Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant

Die statistische Analyse bezogen auf die Zeit ab nach 3 h bis zum Aufwachen brachte folgende Ergebnisse:
T-Test:
Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant (t-Wert -0,98)
Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant (t-Wert -0,64)
Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant (t-Wert -0,11)
Wilcoxon-Test:
Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant
Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant
Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant

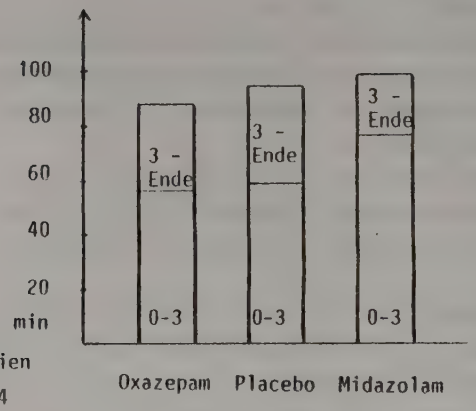
Interpretation: Die oben dargestellten Ergebnisse der Verteilung der Schlafstadien auf die Zeit, in der wirksame Konzentrationen des Midazolam vorliegen, sind alle nicht signifikant. Daraus folgt, daß die Hypothese 5 (siehe Seite 27) nicht angenommen werden kann.
Wie unter Kap. 4.1.1. dargestellt wurde, unterdrückt Midazolam signifikant die Schlafstadien 3 + 4 bei den schlafgestörten Patienten. Bei der Aufteilung dieses Effektes auf zwei Teile einer Nacht waren die Ergebnisse nicht signifikant. Dies kann darauf zurückzuführen sein, daß die Unterschiede zwischen den Bedingungen zahlenmäßig relativ klein sind und bei der Aufteilung auf zwei Teile derselben Nacht noch kleiner werden.
Es folgt ferner, daß für die Klinische Gruppe keine Zuordnung zu treffen ist, ob die Supprimierung von Tiefschlaf in den ersten drei Stunden oder im restlichen Teil der Nacht erfolgt. Außerdem waren keine rebound-Phänomene zu beobachten; diese würden auch eine anfängliche deutliche Supprimierung voraussetzen.

4.3.2. Ergebnisse Verteilung - Kontrollgruppe: Die nachfolgende Auflistung zeigt die Mittelwerte und Streuungen der Schlafstadien 3+4 als Absolutwerte (in Minuten):

Oxazepam: 0-3 $\bar{x}$ = 56,2 min s = 22; 3 - Ende $\bar{x}$ = 30,8 s = 21,2

Placebo: 0-3 $\bar{x}$ = 57,9 min s = 18; 3 - Ende $\bar{x}$ = 34,8 s = 27,2

Midazolam: 0-3 $\bar{x}$ = 76,4 min s = 15; 3 - Ende $\bar{x}$ = 19,6 s = 18,3



Die Abb. 30 oben zeigt die Anteile der Schlafstadien 3+4 am Gesamtschlaf; die obere Hälfte stellt die Zeit nach 3 h dar, die untere Hälfte die Zeit 0 bis 3 h

Die statistische Analyse bezogen auf die Zeit 0 - 3 h erbrachte folgende Ergebnisse:

T-Test:

Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant (t-Wert -0,21)

Vergleich Oxazepam - Midazolam signifikant mit $p < 0,01$ bei einem t-Wert von -2,86, 11 FG und einseitiger Fragestellung

Vergleich Placebo - Midazolam signifikant mit $p < 0,005$ bei einem t-Wert von -3,36, 11 FG und einseitiger Fragestellung.

Wilcoxon-Test:

Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant

Vergleich Oxazepam - Midazolam signifikant mit T-Werten von 9 und 69 mit $p < 0,01$ bei N=12 und einseitiger Fragestellung

Vergleich Placebo - Midazolam signifikant mit $p < 0,005$ bei T-Werten von 73 und 5, N = 12 und einseitiger Fragestellung

Die statistische Analyse bezogen auf die Zeit nach 3 h bis zum Aufwachen erbrachte folgende Ergebnisse:

T-Test:

Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant (t-Wert -0,56)

Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant (t-Wert 1,68)

Vergleich Placebo - Midazolam signifikant mit $p < 0,005$ bei einem t-Wert von 3,40, 11 FG und einseitiger Fragestellung

Wilcoxon-Test:

Vergleich Oxazepam - Placebo nicht signifikant

Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant

Vergleich Placebo - Midazolam signifikant mit T-Werten von 72 und 6 und $p < 0,005$ bei N=12 und einseitiger Fragestellung

Die nachfolgende Auflistung zeigt die Mittelwerte und Streuungen des REM-Schlafs als Absolutwerte (in Minuten):

Oxazepam: 0-3 h $\bar{x}$ = 15,6 min s = 15; 3-Ende $\bar{x}$ = 69,5 s = 21,5

Placebo: 0-3 h $\bar{x}$ = 24,2 min s = 15; 3-Ende $\bar{x}$ = 79,8 s = 21,6

Midazolam: 0-3 h $\bar{x}$ = 3,8 min s = 3,5; 3-Ende $\bar{x}$ = 72,3 s = 14,9

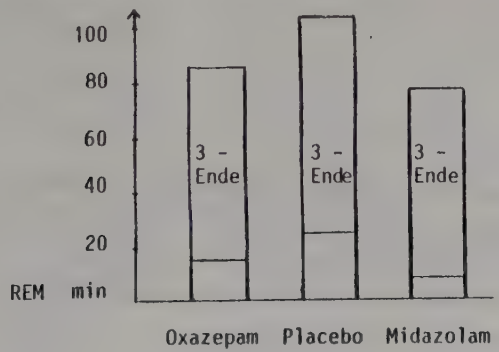


Abb. 31 zeigt die Anteile des REM-Schlafes am Gesamtschlaf. Die untere Hälfte der Balken zeigt den Anteil während der ersten drei Stunden, die obere Hälfte den Anteil nach drei Stunden bis zum Aufwachen

Die statistische Analyse bezogen auf die Zeit 0 - 3 h erbrachte folgende Ergebnisse:
T-Test:
Vergleich Oxazepam - Placebo signifikant mit $p < 0,005$ bei einem t-Wert von -3,72, 11 FG und einseitiger Fragestellung
Vergleich Oxazepam - Midazolam signifikant mit $p < 0,01$ bei einem t-Wert von 2,74, 11 FG und einseitiger Fragestellung
Vergleich Placebo - Midazolam signifikant mit $p < 0,0005$ bei einem t-Wert von 4,82, 11 FG und einseitiger Fragestellung
Wilcoxon-Test:
Vergleich Oxazepam - Placebo signifikant mit T-Werten von 5 und 73 mit $p < 0,005$ bei N= 12 und einseitiger Fragestellung
Vergleich Oxazepam - Midazolam signifikant mit T-Werten von 72 und 6 mit $p < 0,005$ bei N= 12 und einseitiger Fragestellung
Vergleich Placebo - Midazolam signifikant mit T-Werten von 77 und 1 mit $p < 0,005$ bei N= 12 und einseitiger Fragestellung

Die statistische Analyse bezogen auf die Zeit nach 3 h bis zum Ende der Nacht erbrachte folgende Ergebnisse:
T-Test:
Vergleich Oxazepam - Placebo signifikant mit $p < 0,05$ bei einem t-Wert von -1,88, 11 FG und einseitiger Fragestellung
Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant (t-Wert -0,35)
Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant (t-Wert 1,24)
Wilcoxon-Test:
Vergleich Oxazepam - Placebo signifikant mit T-Werten von 13 und 65 und $p < 0,025$ bei N= 12 und einseitiger Fragestellung
Vergleich Oxazepam - Midazolam nicht signifikant
Vergleich Placebo - Midazolam nicht signifikant

Interpretation: Die oben dargestellten Ergebnisse zeigen, daß Midazolam bei der gesunden Kontrollgruppe in den ersten drei Stunden der Nacht hochsignifikant mehr Tiefschlaf zur Folge hat als beide anderen Bedingungen. Dem entspricht die sehr schnelle Resorption und der daraus resultierende schnelle Wirkungseintritt, der sich auch in den Ergebnissen der Einschlafzeit (siehe auch Darstellung der individuellen Schlafverläufe im Anhang) zeigt.
Es kann daraus geschlossen werden, daß Midazolam zu einem sehr schnellen Erreichen der Tiefschlafphasen führt. Außerdem ist der Anteil der Tiefschlafphasen in der Zeit, in der wirksame Plasmakonzentrationen vorliegen, signifikant unter Midazolam erhöht.
Der Unterschied zwischen Oxazepam und Placebo ist dagegen nicht signifikant.
Die Vermehrung des Tiefschlafes unter Midazolam zu Beginn der Nacht kann auch als "Hereinholen" interpretiert werden, die zur Folge hat, daß dann im zweiten Teil der Nacht, wenn die Plasmaspiegel in den unwirksamen Bereich abgesunken sind, signifikant weniger Tiefschlaf auftritt. Die Probanden erreichen ihren individuellen Bedarf an Tiefschlaf unter Midazolam bereits in den ersten drei Stunden der Nacht.
Die Betrachtung des REM-Schlafes zeigt, daß beide Benzodiazepine REM-suppressiv sind. Diese REM-Suppression ist abhängig von den Plasmakonzentrationen.
Unter Midazolam findet eine REM-Suppression nur während der ersten drei Stunden statt, also in der Zeit, in der wirksame Plasmakonzentrationen vorhanden sind.
Oxazepam dagegen ist während der gesamten Nacht REM-supprimierend; dies deckt sich ebenfalls mit den Plasmakonzentrationen.
Rebound-Phänomene konnten bei dieser Auswertung unter Midazolam nicht festgestellt werden.
Insgesamt ist zu sagen, daß die Hypothese 5 zum Teil angenommen werden kann; die unterschiedliche Pharmakokinetik bzw. die unterschiedliche Verfügbarkeit der Pharmaka bezogen auf die Zeit bedingt eine unterschiedliche Verteilung der Schlafstadien.

4.4. Darstellung der Catecholaminwerte: Die Auswertung der Catecholamine im Serum erfolgte nach einem neuentwickelten Verfahren (Ratge 1980) mit Hilfe einer HPLC-Trennung. Alle Analysen wurden im Klinisch-Chemischen Labor des Robert-Bosch-Krankenhauses (Chefarzt Prof.Dr.Dr. Wisser) durchgeführt.

Die Darstellung der Catecholaminwerte soll vorwiegend deskriptiv erfolgen. Eine statistische Analyse der Daten wird an anderer Stelle publiziert werden.
Die hier folgende Darstellung zeigt die Mittelwerte der einzelnen Catecholamine Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin jeweils pro Versuchsbedingung und Versuchsgruppe.
Die Mittelwerte wurden über die Versuchspersonen einer Gruppe berechnet. Eine Analyse und Interpretation ist vor allem deshalb problematisch, weil die Zahl der Blutentnahmen pro Meßpunkt stark schwankt (range 1 bis 5 Proben bei der Klinischen Gruppe, gemittelt 3,5, s = 1, range 5 - 12 Proben bei der KG, gemittelt 8,9, s = 2,5) und insbesondere bei der schlafgestörten Gruppe sehr klein ist.
Außerdem ist die Streuung der Meßwerte zum Teil sehr groß, so daß valide Aussagen kaum zu machen sind.

Da bekannt ist, daß Schlafgestörte höhere Catecholaminspiegel aufweisen als gesunde Probandén, wurde hier ein Vergleich der Mittelwerte des Noradrenalin zwischen den beiden Gruppen durchgeführt. Der Vergleich basiert auf den Noradrenalinwerten der Oxazepam-Bedingung. Die als Einzelwerte x_i und y_i verrechneten Daten waren die Mittelwerte der einzelnen Meßpunkte.
Die Mittelwerte (Niveauwerte) sind:
Klinische Gruppe (Oxazepam, Noradrenalin): $\bar{x}$ = 296 pg/ml
Kontrollgruppe (Oxazepam, Noradrenalin): $\bar{x}$ = 125 pg/ml
Die statistische Analyse (t-Test für unabhängige Stichproben) zeigt einen t-Wert von -7,08 bei 12 FG.
Dies bedeutet, daß der Unterschied mit $p < 0{,}001$ signifikant ist. Die schlafgestörten Patienten zeigen hochsignifikant höhere Catecholaminspiegel im Plasma als die gesunde Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis muß jedoch relativiert werden durch

die Tatsache, daß ältere Menschen ohnehin höhere Catecholaminspiegel zeigen als junge. Die beiden hier verglichenen Gruppen differieren hinsichtlich ihres Alters jedoch stark und sind somit kaum vergleichbar.

4.4.1. Darstellung der Catecholamine - Klinische Gruppe:

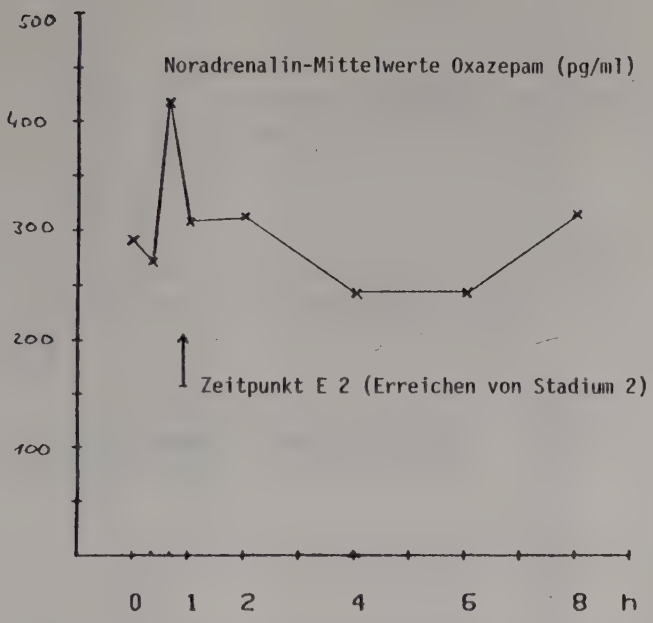
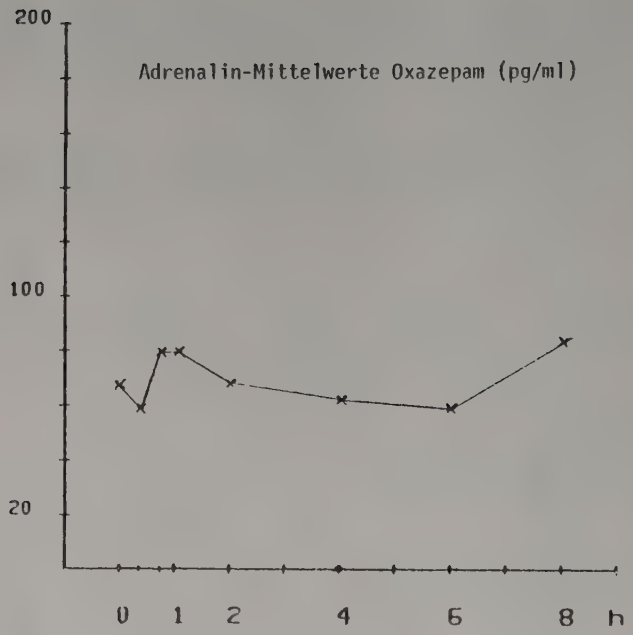
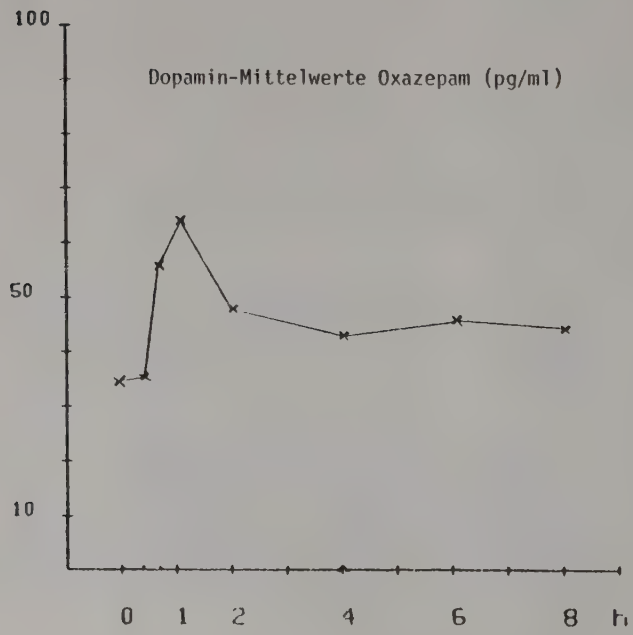
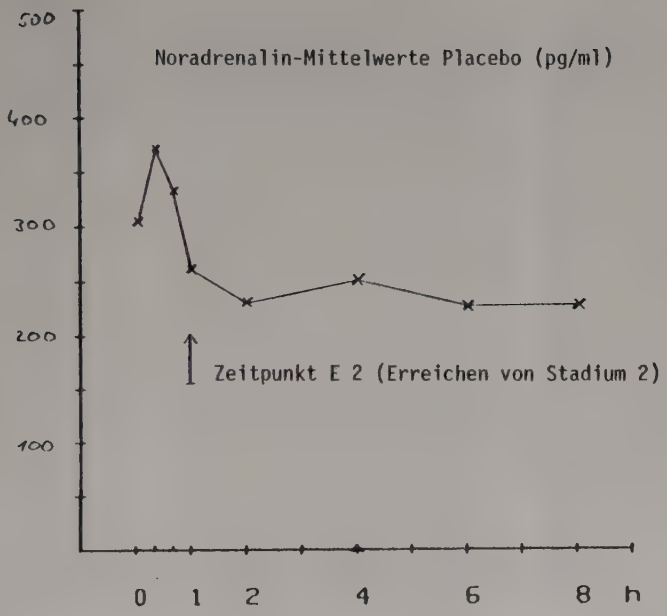


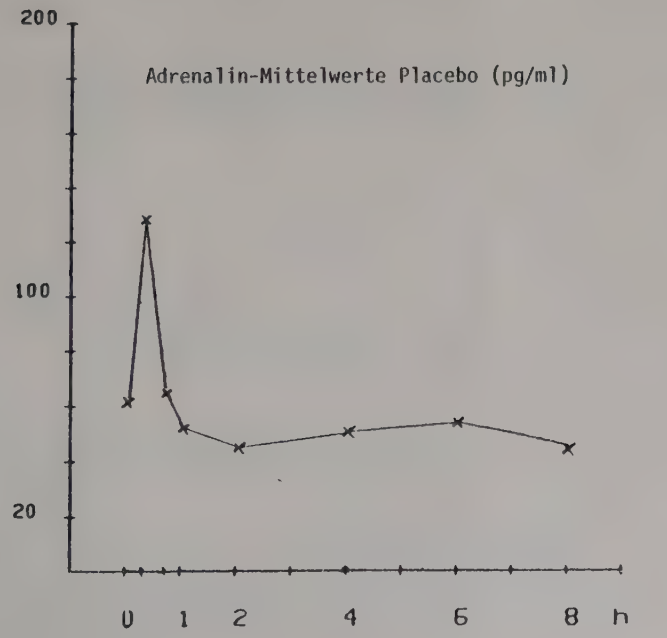
Abb. 32 zeigt die Plasmaspiegel des Noradrenalins über die Vpn der Klinischen Gruppe unter der Versuchsbedingung Oxazepam

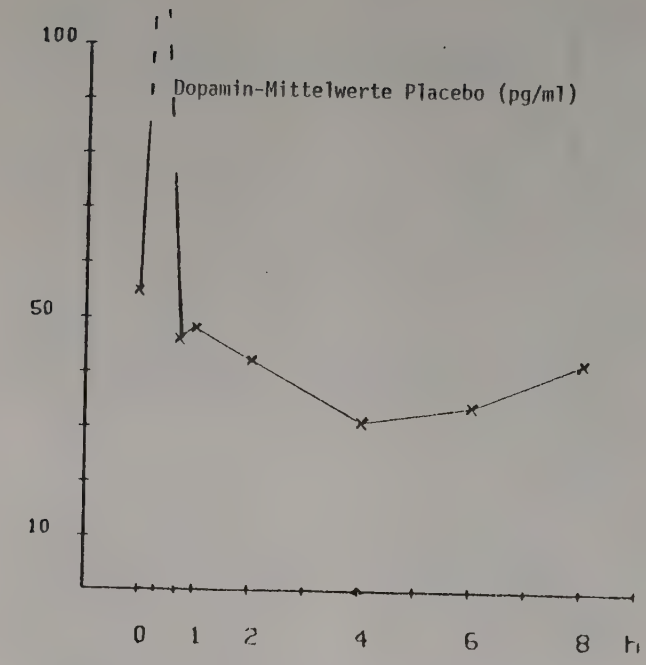
Die nachfolgenden Abbildungen 33 - 40 zeigen jeweils die Plasmaspiegel der weiteren Catecholamine unter den verschiedenen Versuchsbedingungen (Klinische Gruppe).

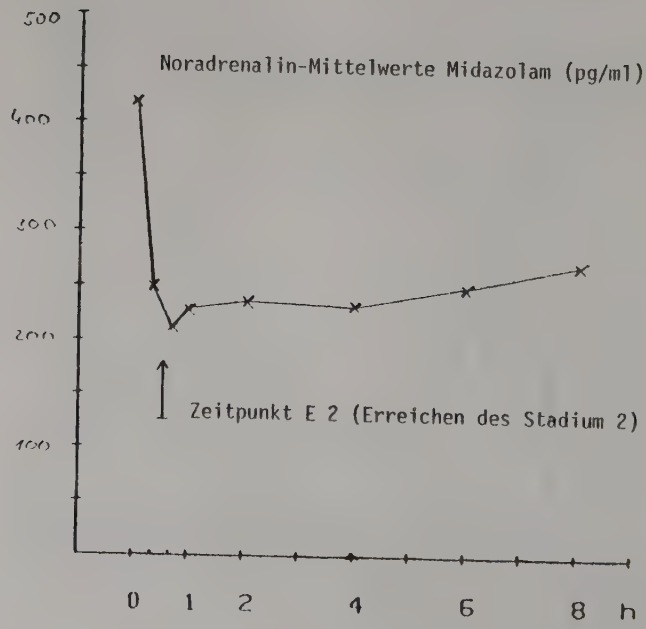

200
100
20
Adrenalin-Mittelwerte Oxazepam (pg/ml)
0
1
2
4
6
8
h

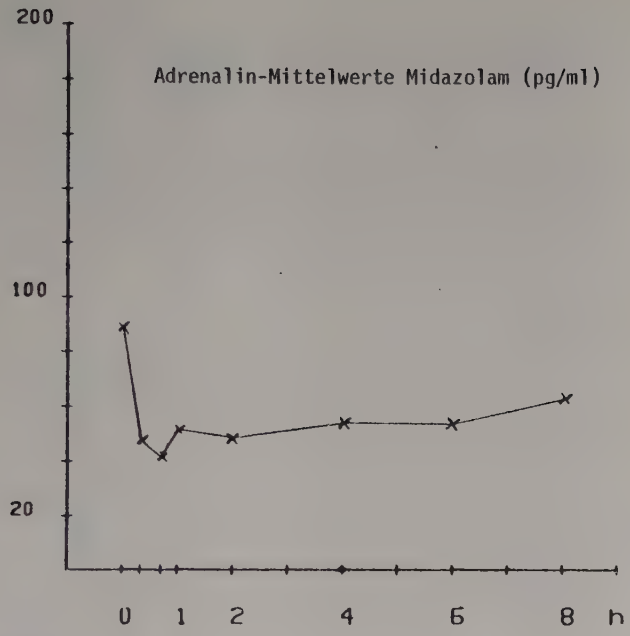

100
50
10
Dopamin-Mittelwerte Oxazepam (pg/ml)
0
1
2
4
6
8
h

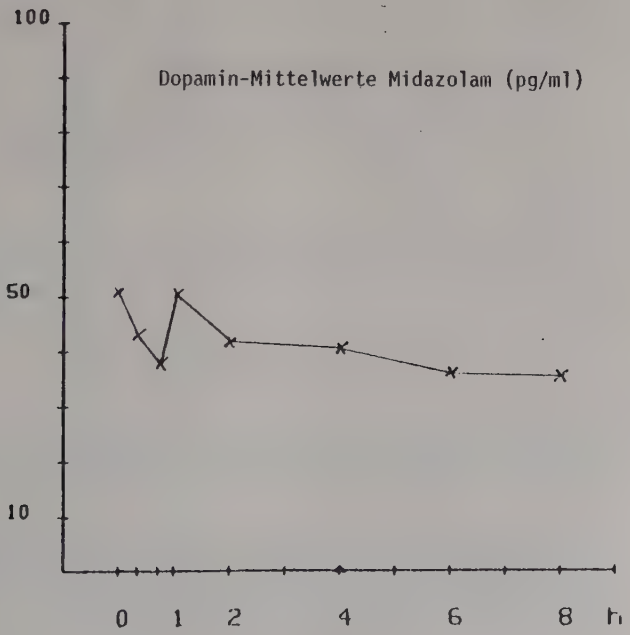

500
400
300
200
100
Noradrenalin-Mittelwerte Placebo (pg/ml)
Zeitpunkt E 2 (Erreichen von Stadium 2)
0 1 2 4 6 8 h


200
100
20
Adrenalin-Mittelwerte Placebo (pg/ml)
0 1 2 4 6 8 h


100
50
10
Dopamin-Mittelwerte Placebo (pg/ml)
0
1
2
4
6
8
h


500
400
300
200
100
Noradrenalin-Mittelwerte Midazolam (pg/ml)
Zeitpunkt E 2 (Erreichen des Stadium 2)
0
1
2
4
6
8
h


200
100
20
Adrenalin-Mittelwerte Midazolam (pg/ml)
0
1
2
4
6
8
h


100
50
10
Dopamin-Mittelwerte Midazolam (pg/ml)
0
1
2
4
6
8
h

4.4.2. Darstellung der Catecholamine - Kontrollgruppe: Die Darstellung der Catecholamine erfolgt genau wie bei der Klinischen Gruppe. Interessant ist, daß die hier gefundenen Werte im allgemeinen den Normwerten entsprechen. Es ist also insbesondere bei den Adrenalin- und Dopaminwerten kaum eine aus der Meß- und Normwerttoleranz herausragende Änderung während der Nacht ersichtlich.

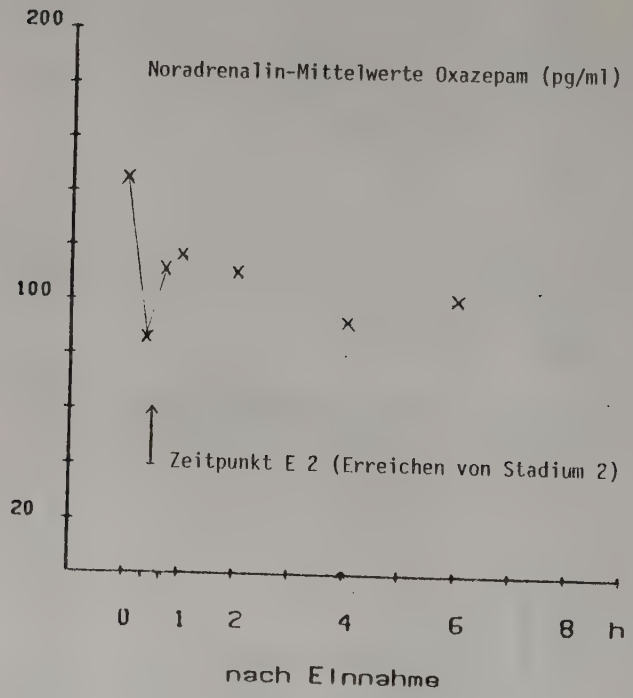
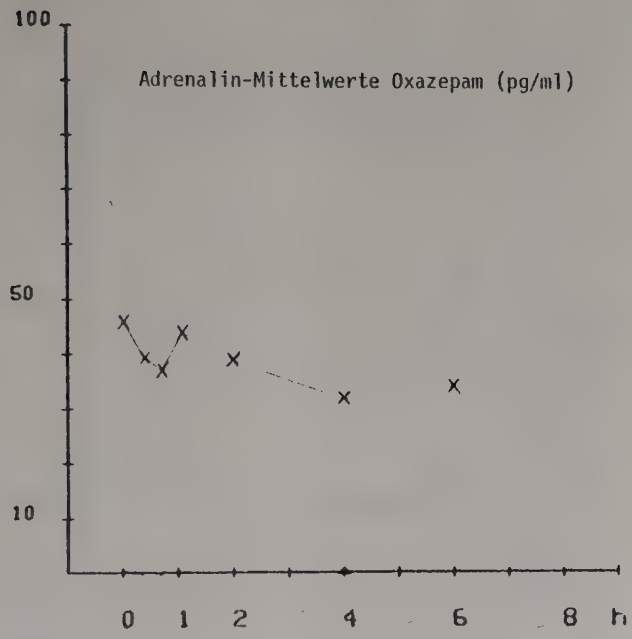
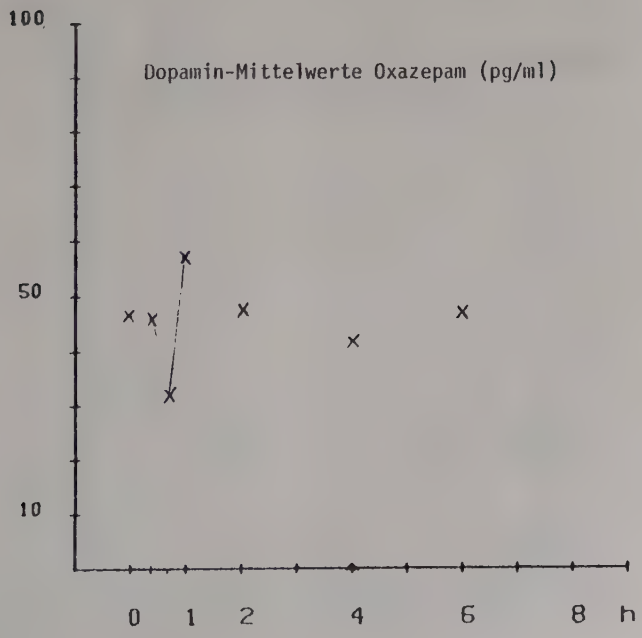
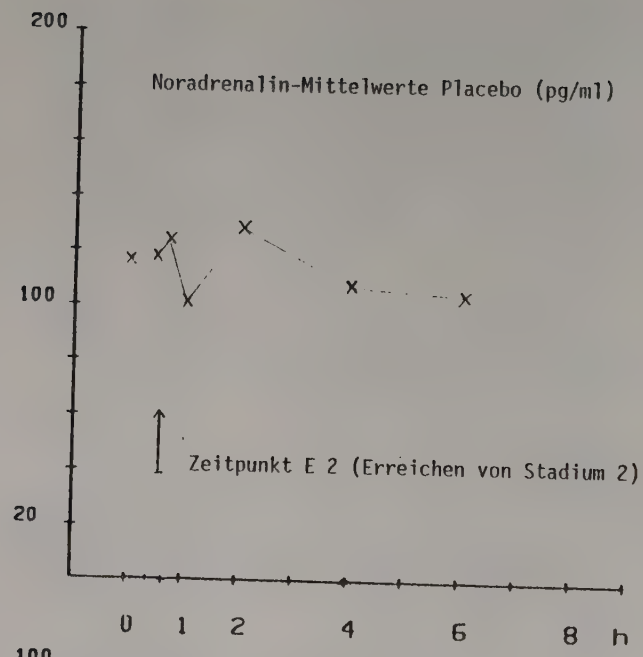


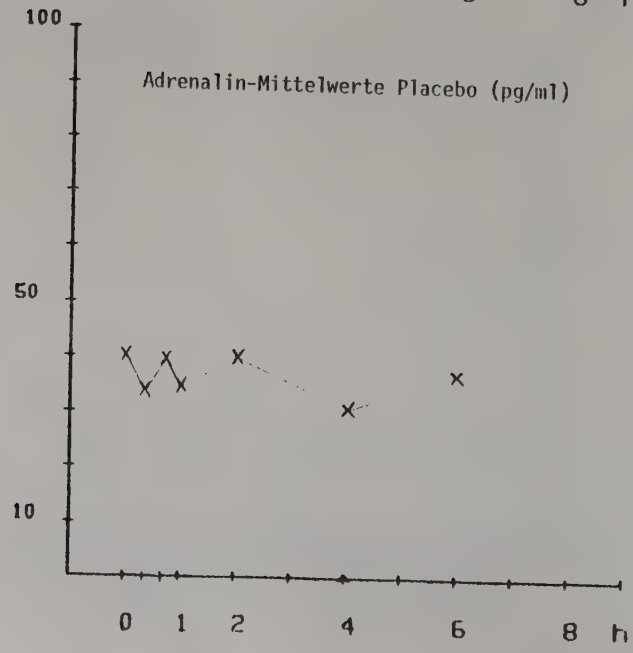
Abb. 41 zeigt die Plasmaspiegel des Noradrenalins über die Vpn der Kontrollgruppe unter der Versuchsbedingung Oxazepam

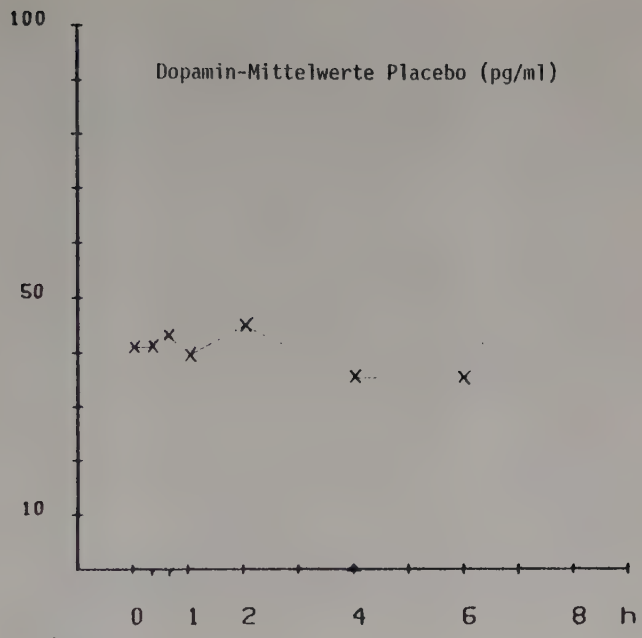
Die nachfolgenden Abbildungen 42 - 49 zeigen jeweils die Plasmaspiegel der weiteren Catecholamine unter den verschiedenen Versuchsbedingungen (Kontrollgruppe).

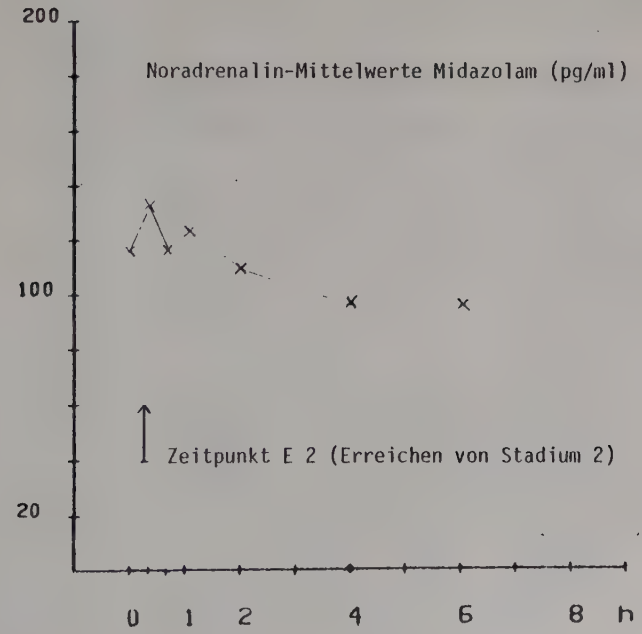

Adrenalin-Mittelwerte Oxazepam (pg/ml)
100
50
10
0
1
2
4
6
8
h

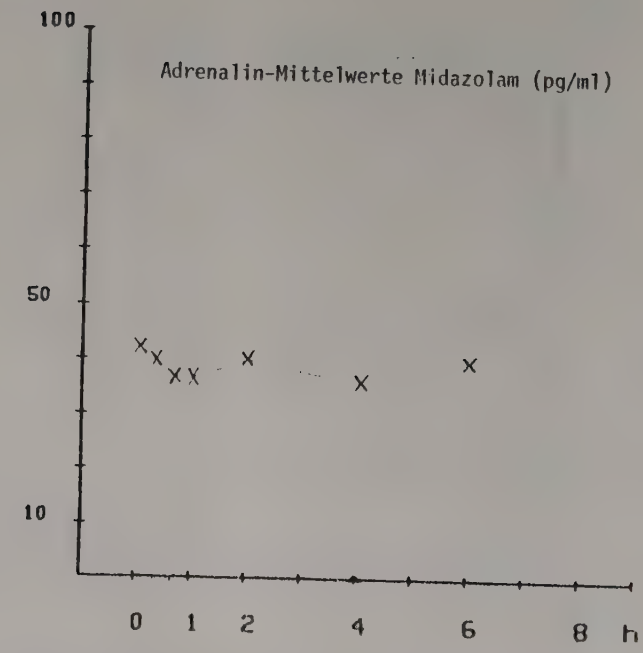

Dopamin-Mittelwerte Oxazepam (pg/ml)
100
50
10
0
1
2
4
6
8
h

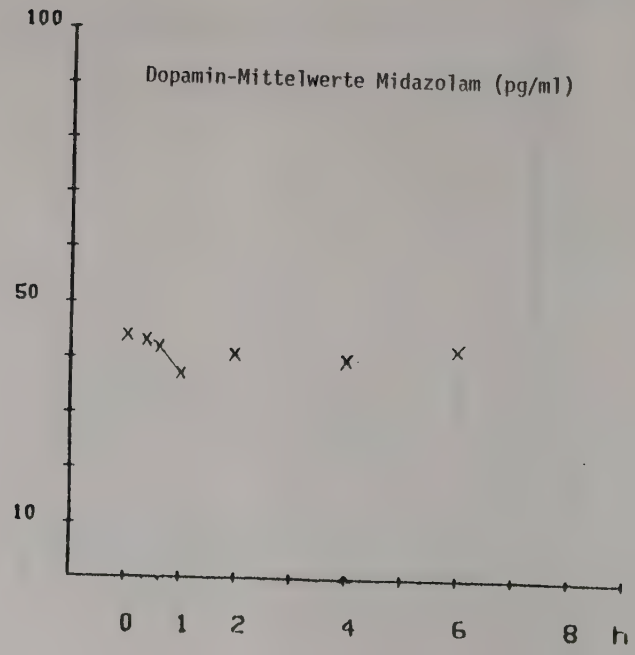

200
Noradrenalin-Mittelwerte Placebo (pg/ml)
100
Zeitpunkt E 2 (Erreichen von Stadium 2)
20
0 1 2 4 6 8 h


100
Adrenalin-Mittelwerte Placebo (pg/ml)
50
10
0 1 2 4 6 8 h


100
Dopamin-Mittelwerte Placebo (pg/ml)
50
10
0
1
2
4
6
8
h


200
Noradrenalin-Mittelwerte Midazolam (pg/ml)
100
Zeitpunkt E 2 (Erreichen von Stadium 2)
20
0
1
2
4
6
8
h


100
Adrenalin-Mittelwerte Midazolam (pg/ml)
50
10
0
1
2
4
6
8
h


100
Dopamin-Mittelwerte Midazolam (pg/ml)
50
10
0
1
2
4
6
8
h

4.4.3. Interpretation der Catecholaminmessungen: Die oben dargestellten Ergebnisse der Catecholaminmessungen können lediglich Tendenzen aufzeigen.
Wie in Kap. 1.1. dargestellt wurde, sind die Catecholamine wesentlich an der Regulation von Schlaf beteiligt; dabei ist davon auszugehen, daß hohe Catecholaminspiegel im Gehirn mit dem Einschlafen unvereinbar sind.
Wesentlich eingeschränkt durch methodische Probleme und die immer noch ungeklärte Frage, ob die Catecholamine im Serum hoch mit den zentralen Catecholamine korrelieren (bzw. wie hoch der Anteil der zentralen Catecholamine an den in der Peripherie gemessenen ist), läßt sich folgende Tendenz aus der vorliegenden Untersuchung ableiten:

1. Die schlafgestörten Patienten zeigen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant höhere Catecholaminwerte.
2. Nur bei den schlafgestörten Patienten zeigt der Mittelwertsverlauf über die Nacht deutliche Schwankungen, während der Verlauf bei der Kontrollgruppe sich zumindest bezüglich des Adrenalin und Dopamin im Bereich anderer Toleranzen befindet.
3. Betrachtet man die Werte (im Mittel) in Abhängigkeit von der Einschlafzeit E 2 (Pfeile in den Darstellungen des Noradrenalins), so fällt ein deutlicher Unterschied der Niveaus zwischen Wachzustand und Schlaf auf. Diese Differenz könnte (bei weiterer statistischer Prüfung !) ein Hinweis sein, daß hohe Catecholaminspiegel mit dem Wachzustand assoziiert sind, während nach dem Einschlafen diese Werte auch peripher abfallen.

Zusammengefasst läßt sich sagen, daß diese Ergebnisse tendenziell anzeigen, daß die im Blut gemessenen Catecholamine (insbesondere das Noradrenalin) bei schlafgestörten Patienten erhöht sind; sie zeigen ferner eine Abhängigkeit im Niveau vom Einschlafen, d.h. nach dem Einschlafen verringern sich die Werte.

5. Diskussion:

5.1. Methodenkritische Überlegungen: Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, daß durch die Anwendung psychophysiologischer und biochemischer Methoden in der Schlafforschung, insbesondere in der psychopharmakologischen Schlafforschung deutlich mehr Erkenntnisse gewonnen werden können als allein durch die Erfassung subjektiver Variablen.

Insbesondere die Messung der Plasmakonzentrationen der verwendeten Pharmaka und die daraus resultierende Analyse der Verteilung der Schlafphasen ist auch im Hinblick auf altersabhängig unterschiedliche Wirkmechanismen der Pharmaka und der Pharmakokinetik von Bedeutung.

Kritik an dieser Untersuchung ist aus verschiedenen Perspektiven angezeigt. So hätte die Kontrollgruppe bezüglich des Alters vergleichbar sein müssen. Damit wäre die Frage der Altersabhängigkeit der Plasmacatecholamine kein Problem gewesen, das den Vergleich dieser Werte zwischen den Gruppen einschränkt.

Ein weiteres Problem ist die kleine Stichprobengröße der Gruppe der schlafgestörten Patienten.

Schließlich kann die Medikamenten-freie Periode (withdrawal) in der Mitte zu falschen Ergebnissen führen. Kommt es in dieser Versuchsphase bei den an Schlafmittelgebrauch gewöhnten Patienten zu rebound-Phänomenen, so wird eine evtl. auftretende Suppression von Schlafstadien unter den beiden anderen Bedingungen schärfer hervortreten. Dabei können durchaus falsche Ergebnisse zuungunsten der Medikamente entstehen. Bei weiteren Untersuchungen dieser Art wäre es außerdem indiziert, in einer Vorphase mit Placebo die "Placebo-Schläfer" zu selegieren. um nur "echt" schlafgestörte Patienten in der Studie zu haben.

Ferner wäre es wünschenswert (wenngleich von Problemen behaftet), die Medikation (Dosierung) subjektiv wählen zu lassen. Man muß davon ausgehen, daß subjektive Gewöhnungseffekte sowie objektiv unterschiedliche Dosis-Wirkungsbeziehungen bestehen.

Schließlich sollte man in weiteren Untersuchungen die "Schläfer" frei, d.h. ohne morgens zu wecken, schlafen lassen. Dadurch könnten evtl. auftretende rebound-Phänomene eher erkannt werden.
Es kann außerdem interessant sein, die Pharmakawirkung bezüglich der Sekretion bzw. der Rhythmik von Wachstumshormon, Prolactin und anderer vorwiegend im Schlaf sezernierter Hormone zu betrachten.

5.2. Diskussion der objektiven (EEG-) Daten: In der vorliegenden Untersuchung konnten einige der eingangs formulierten Hypothesen bestätigt werden. So konnte nachgewiesen werden, daß unter Midazolam die Einschlafzeit gegenüber Placebo wie gegen Oxazepam signifikant verringert wird (E 2). Dies trifft für die schlafgestörten Patienten zu, mit Einschränkung auch für die Kontrollgruppe, bei der lediglich der Vergleich Midazolam gegen Placebo signifikant war. Dieser Befund entspricht den Erwartungen und vor allem den pharmakokinetischen Ergebnissen, die zeigen, daß Midazolam sehr schnell resorbiert wird und bereits nach ca. 20 min in wirksamen Konzentrationen im Plasma vorhanden ist. Es erstaunt jedoch, daß sogar bei der Kontrollgruppe eine Verkürzung der eigentlich normalen Einschlafzeit festzustellen war; dies spricht für die überlegene Wirkung des Medikaments.
Diese deutliche Wirkung wird auch bei der Betrachtung der Suppression der Schlafstadien 3+4 sichtbar, die bei der Klinischen Gruppe gegenüber Placebo signifikant unterdrückt wird. Dieses Ergebnis konnte bei der Kontrollgruppe nicht gefunden werden; hier kommt es unter Midazolam sogar zu einer leichten, jedoch nicht signifikanten Zunahme des Tiefschlafs. Interessant werden diese kontroversen Befunde bei der Betrachtung der Verteilung auf die Wirkdauer des Midazolam.
Es fällt die Tendenz auf, daß unter den Medikamentenbedingungen der jeweils größere Anteil des Tiefschlafes in den ersten drei Stunden zu finden ist, während unter Placebo die Verteilung ausgeglichen ist.

Bei der Kontrollgruppe dagegen führt Midazolam in den ersten drei Stunden zu einer hochsignifikanten Zunahme des Tiefschlafs mit $p < 0,01$ gegenüber Oxazepam und Placebo, während der Unterschied zwischen Oxazepam und Placebo nicht signifikant war. Dies deutet darauf hin, daß bei intakter Regulation des Schlaf-Wach-Verhaltens Midazolam ein außerordentlich wirksames Hypnotikum darstellt. Allerdings kommt es nach dieser anfänglichen langen Tiefschlafphase unter Midazolam zu einer ebenso hochsignifikanten Verringerung der Stadien 3+4 im restlichen Teil der Nacht, was jedoch so interpretiert werden kann, daß die Versuchspersonen ihren individuellen Bedarf an Tiefschlaf bereits in den ersten drei Stunden befriedigt haben. Auffallend ist, daß die Befunde exakt mit der Zeit, die das Medikament wirkt, übereinstimmen.

Eine sehr unerwünschte Wirkung vieler Schlafmittel ist die Suppression des REM-Schlafes. Eine REM-Unterdrückung konnte bei der Klinischen Gruppe nur unter Oxazepam festgestellt werden; diese Wirkung war jedoch nicht signifikant. Auch hier ist die Betrachtung der Verteilung der Wirkung über die Nacht interessant: Während der supprimierende Effekt unter Oxazepam die ganze Nacht über andauert, ist er unter Midazolam nur in den ersten drei Stunden sichtbar. Es muß jedoch betont werden, daß auch hier die Ergebnisse nicht signifikant waren.

Bei der Kontrollgruppe ist im Gegensatz zur Gruppe der Schlafgestörten eine deutliche, signifikante Suppression der REM-phasen festzustellen; diese ist für beide Medikamente als gleichwertig zu erachten, wenngleich die Signifikanzen und die Mittelwerte eher zugunsten des Oxazepam sprechen (=weniger suppressiv). Bei Betrachtung der Verteilung auf die Nacht wird deutlich, wie stark REM-suppressiv Midazolam bei gesunden Versuchspersonen wirkt; hier finden sich hohe Signifikanzen mit $p < 0,0005$. Obwohl auch Oxazepam schon hochsignifikant REM-suppressiv ist mit $p < 0,005$, ist sogar der Unterschied zwischen Oxazepam und Midazolam mit $p < 0,01$ noch signifikant. Allerdings wird auch hier deutlich, daß die Wirkung des Midazolam nur auf die ersten drei Stunden begrenzt ist;

danach sind keine signifikanten Unterschiede mehr festzustellen, während Oxazepam gegen Placebo bis zum Aufwachen signifikant REM unterdrückt. Es kommt jedoch auch nicht zu einem rebound von supprimierten Schlafstadien nach Abklingen der Medikamentenwirkung. Es könnte allerdings sein, daß ein solcher rebound-Effekt auftritt, wenn die Versuchspersonen frei, d.h. ohne geweckt zu werden, schlafen können.
Diese Ergebnisse sind eigentlich paradox; bei der Klinischen Gruppe findet eine Suppression des Tiefschlafs statt, bei der Kontrollgruppe dagegen eine Vermehrung; dagegen kommt es bei den schlafgestörten Patienten nicht zu einer Reduzierung von REM, dagegen bei der gesunden KG. Ein Teil dieser Effekte ist sicherlich als Bodeneffekt deutbar; hat jemand aufgrund seiner Schlafstörung bereits wenig REM-Schlaf (oder ist dies Teil seiner Schlafstörung), dann wird dieser verringerte Anteil vermutlich auch schwerer zu unterdrücken sein als ein hoher Anteil von REM-Schlaf bei den gesunden Vpn (Ausgangsabhängigkeit). Daß es jedoch beim Tiefschlaf dazu kommt, daß eine Suppression bei der Gruppe der schlafgestörten Patiente zu sehen ist, nicht jedoch bei den gesunden Versuchspersonen mit bedeutend mehr Tiefschlaf, ist überraschend.
Diese kontroversen Ergebnisse sind allenfalls spekulativ zu interpretieren.

Etwas weniger spekulativ sind die Ergebnisse zur Hypothese der Wachzeit nach dem Einschlafen. Hier finden sich für die Klinische Gruppe keine signifikanten Unterschiede, dagegen bei der Kontrollgruppe, wo Midazolam hochsignifikant die ohnehin schon sehr geringe Wachzeit sowohl gegen Placebo wie gegen Oxazepam verringert. Auch dieses Ergebnis ist etwas paradox, jedoch am ehesten so zu erklären, daß die Schlafstörungen in der Klinischen Gruppe eher Einschlafstörungen sind.

Zusammengefasst kann gesagt werden, daß für Midazolam ein typisches Schlafmuster konstruiert werden kann: Schnelles Einschlafen, schnelles Erreichen der Stadien 2, 3 und 4; nach ca. 2 h langes Stadium 2, später dann REM-Phasen, jedoch kaum mehr Tiefschlaf.

5.3. Diskussion der subjektiven Daten: Die Interpretation dieser Daten ist relativ einfach. Es konnte gezeigt werden, daß das subjektive Befinden der Patienten unter Midazolam signifikant besser war sowohl gegen Placebo wie gegen Oxazepam. Dieser Effekt ist wahrscheinlich zusammengesetzt aus dem subjektiv als besser empfundenen Schlaf und den weniger häufig verbal berichteten hang-over-Effekten (diese sind nicht weiter beschrieben bzw. ausgewertet). Daraus erklärt sich vermutlich auch die Oberlegenheit gegen Oxazepam, das hang-over-Effekte macht, jedoch auch das meist vorher verwendete Medikament war. Dies könnte dazu führen, daß die Patienten, die mit einer hohen Erwartung an der Studie teilnahmen, diese anfangs enttäuscht sahen, da es ja subjektiv gegen früher keine Verbesserung gab.

Bei der Kontrollgruppe dagegen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medikamenten bezüglich des subjektiven Ratings festgestellt werden. Dies war auch nicht zu erwarten, da gesunde Versuchspersonen erstens ohnehin gut schlafen und zweitens auch nicht so sensibel auf ihren Schlaf achten. Es fiel jedoch hier auf, daß deutlich häufiger unter Oxazepam über hang-over-Effekte geklagt wurde, während dies unter Midazolam auf dem Niveau des Placebo blieb.

Daraus ist zu folgern, daß Midazolam eindeutig subjektiv als besser erlebt wird sowohl hinsichtlich seiner Wirkung auf den Schlaf als auch hinsichtlich des hang-over-Effektes.

5.4. Diskussion der Catecholaminwerte: Die Interpretation der Ergebnisse der Catecholamin-Messungen basiert nicht auf inferenzstatistischen Analysen, sondern lediglich auf der Betrachtung der Mittelwertsverläufe. Daraus folgt, daß diese Interpretation mit einiger Vorsicht betrachtet werden muß. Auch ist sie sicherlich teilweise spekulativ, einerseits wegen der kleinen Zahl der Blutentnahmen pro Meßpunkt, andererseits auch wegen der grundsätzlichen praktischen und theoretischen Probleme, die solch eine psychoendokrine, experimentelle Forschung mit sich bringt.
Grundsätzlich fällt auf, daß das mittlere Niveau der Catecholamine zwischen Klinischer Gruppe und Kontrollgruppe deutlich unterschiedlich ist; die schlafgestörten Patienten haben viel höhere Catecholamin-Spiegel. Dies deckt sich mit Befunden vieler Autoren (siehe Kapitel 1.1.1.), die festgestellt haben, daß hohe Catecholamin-Spiegel mit Schlaflosigkeit einhergehen. Da bekannt ist, daß Benzodiazepine die Catecholaminsekretion hemmen (DaPrada et al. 1979), wäre unter den Medikamenten-Bedingungen ein niedrigerer Verlauf der Hormone zu erwarten. Dies wird bei der Kontrollgruppe nicht bestätigt, was jedoch als Bodeneffekt zu interpretieren sein könnte. Die Spiegel liegen bei der KG so niedrig, daß kaum noch eine Supprimierung erwartet werden kann. Bei der Klinischen Gruppe jedoch fällt auf, daß der Verlauf der Catecholamine unter Midazolam anders ist als unter Oxazepam und Placebo; hier fallen die Werte relativ schnell (bereits zum 2. Meßpunkt) ab, was konkordant sein könnte zum Wirkungseintritt des Medikaments.

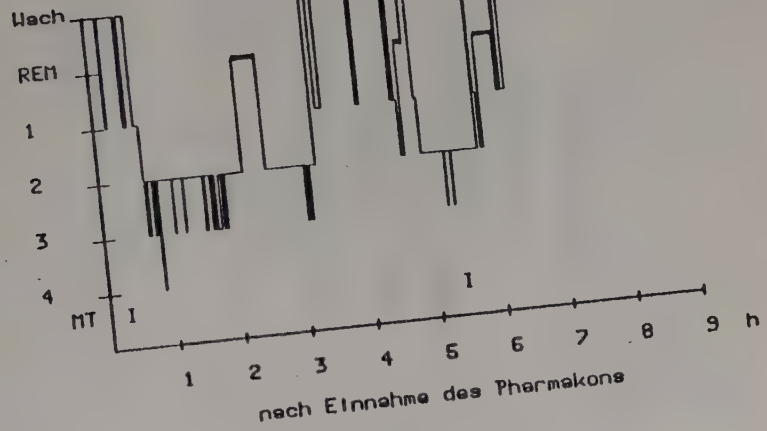
Zusammengefasst kann gesagt werden, daß -etwas spekulativ - unter Midazolam bei der Klinischen Gruppe ein anderer Verlauf der Plasma-Catecholamine festgestellt wurde. Mit hoher Wahrscheinlichkeit konnte die Hypothese bestätigt werden, daß schlafgestörte Patienten gegenübereiner gesunden Kontrollgruppe höhere Plasma-Catecholaminspiegel aufweisen.

5.5. Zusammenfassung: Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, daß mit Hilfe psychophysiologischer Methoden experimentell sehr gut die Wirkung von Medikamenten in Bezug auf Schlaf und Schlafstörungen untersucht werden kann. Von besonderem Interesse war dabei eine Analyse der Verteilung der Wirkung der Medikamente über die Nacht, die nur möglich war durch die Messung der Pharmakokinetik. Interessant war auch die Analyse der Plasmacatecholamine, die vermutlich wesentlich beteiligt sind an der Regulation des Schlaf- und Wach-Verhaltens. Es konnte gezeigt werden, daß zwischen schlafgestörten Patienten und einer Kontrollgruppe Unterschiede im Niveau der Plasma-Catecholamine bestehen; ferner konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß die Medikamentenwirkung sich im Verlauf der Plasma-Catecholamine widerspiegelt. Diese -evtl. spekulativen- Befunde sollten zu weiteren Untersuchungen unter Einbeziehung pharmakokinetischer und biochemischer Messungen anregen.
Es konnte ferner nachgewiesen werden, daß die relativ einheitlich beschriebenen Wirkungen der Benzodiazepine, wie REM- und Tiefschlaf-Suppression, nicht in gleichem Maße für schlafgestörte Patienten und für gesunde Probanden zutreffen. Dies bedeutet, daß weitere Untersuchungen über diese paradoxen Ergebnisse indiziert sind und vor allem, daß jedes Medikament sowohl an klinischen wie nichtklinischen Gruppen ausführlich getestet werden muß. Hierbei spielt die experimentelle psychophysiologische Forschung unter Einbeziehung endokriner Parameter eine entscheidende Rolle.
Ferner konnte gezeigt werden, daß mit kurzwirksamen Medikamenten sehr gute Pharmaka gegen Schlafstörungen zur Verfügung stehen. Auch fiel auf, daß ein gewisser Anteil von Patienten mit Schlafstörungen sicherlich nicht "physiologisch" schlafgestört ist, sondern als "Placebo- Schläfer" einzustufen wäre. Dies impliziert, daß als echte Alternative zur medikamentösen Therapie psychologische Therapieverfahren anzuwenden sind.

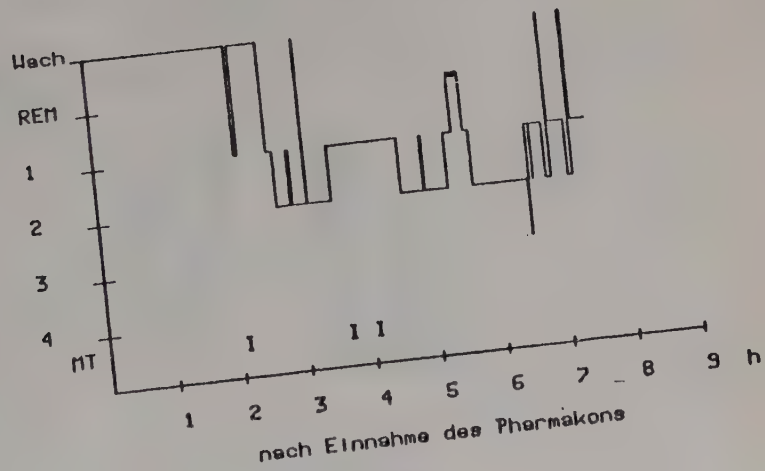
6. Darstellung der individuellen Schlafverläufe:

6.1. Klinische Gruppe:

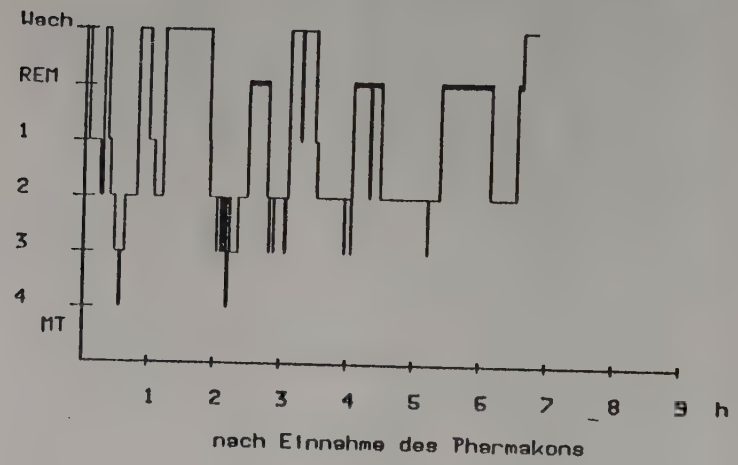
P19 1.Nacht Oxazepam



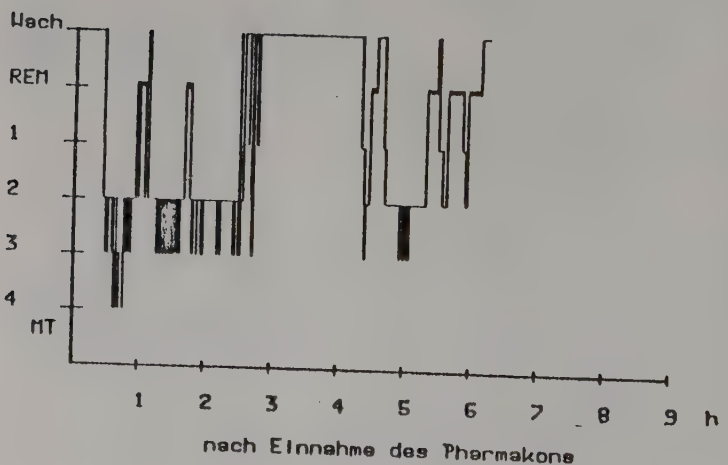
P19 2.Nacht Oxazepam



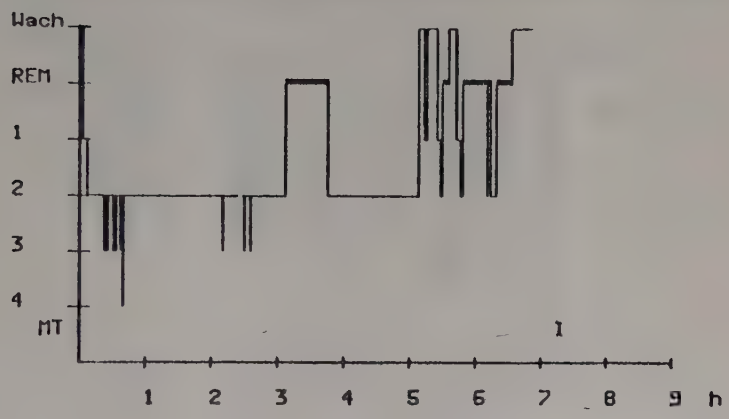
P19 3.Nacht Placebo



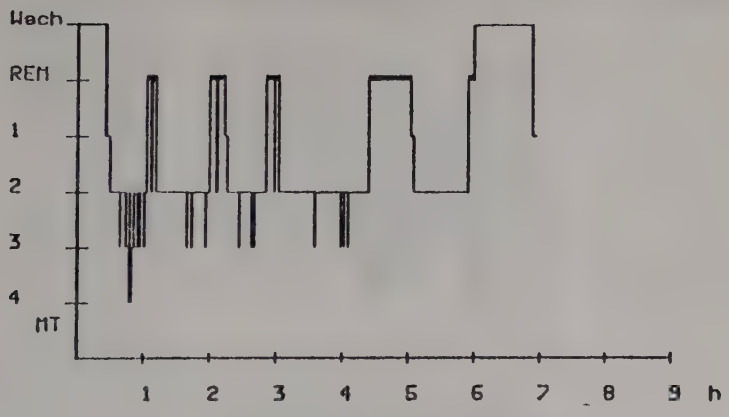
P19 4.Nacht Placebo



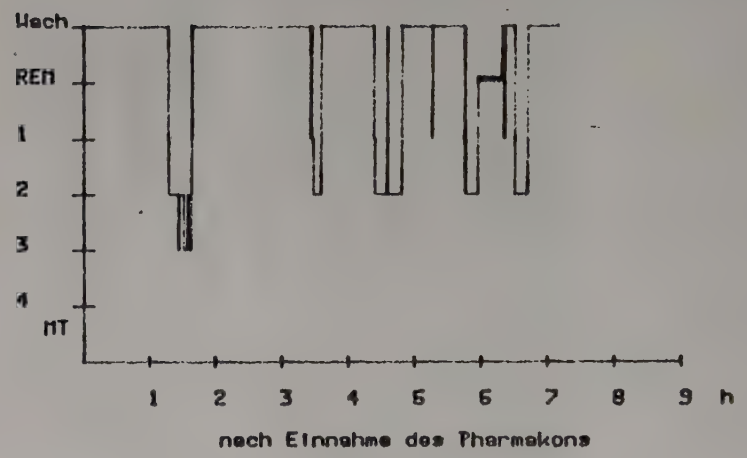
P19 5.Nacht Midazolam



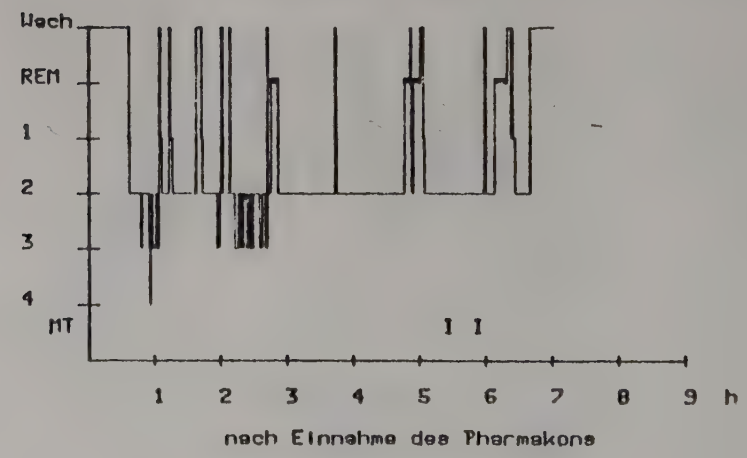
P19 6.Nacht Midazolam



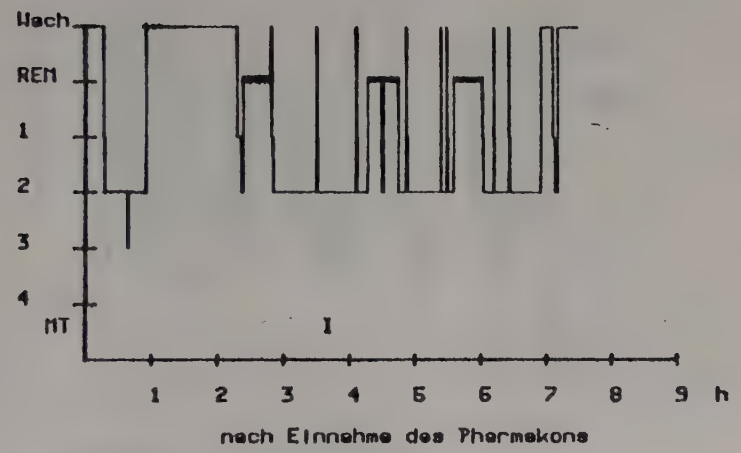
P23 1. Nacht (22:17-05:48) Oxazepam



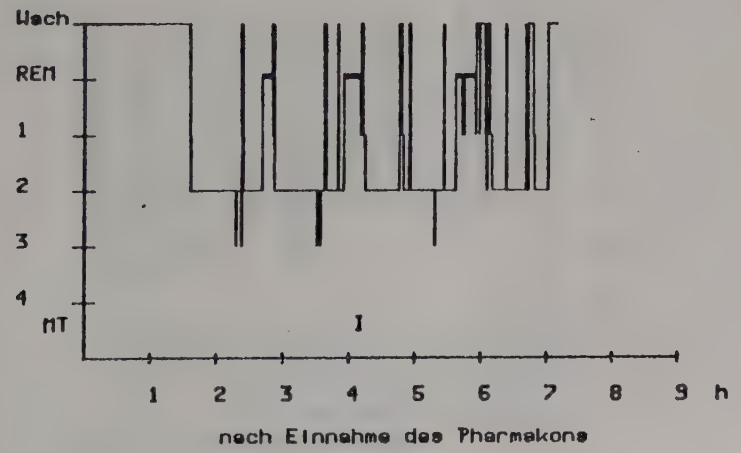
P23 2. Nacht (21:51-05:45) Oxazepam



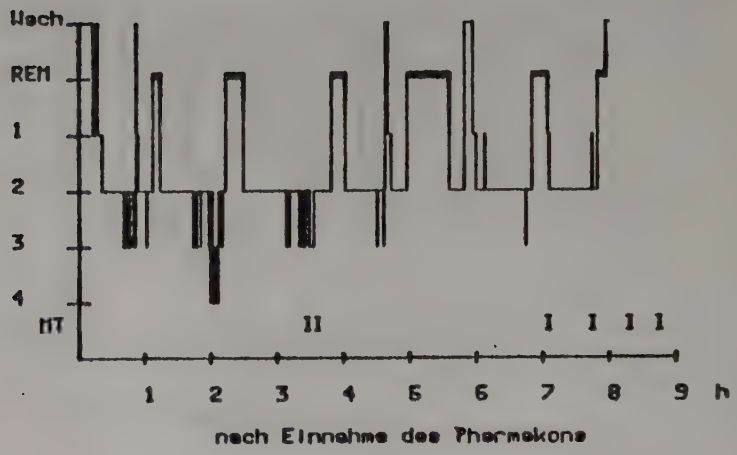
P23 3. Nacht (21:54-05:42) Placebo



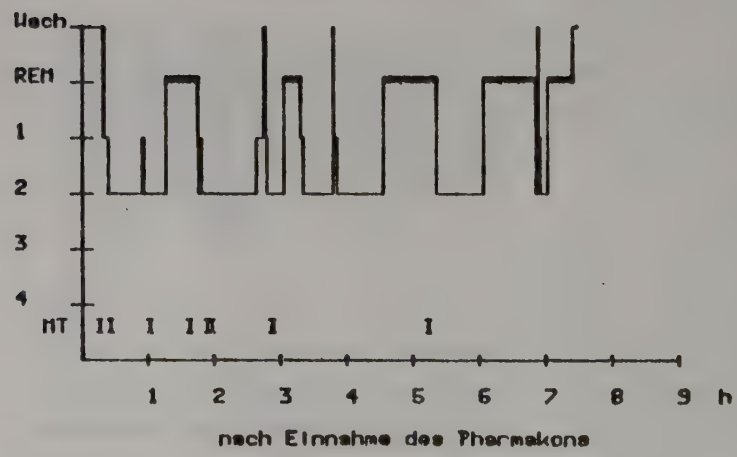
P23 4. Nacht (21:43-05:30) Placebo



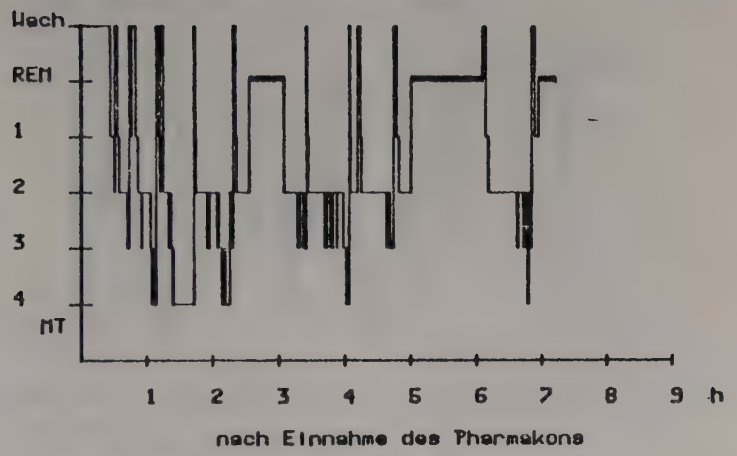
P23 5. Nacht (22:01-06:50) Midazolam



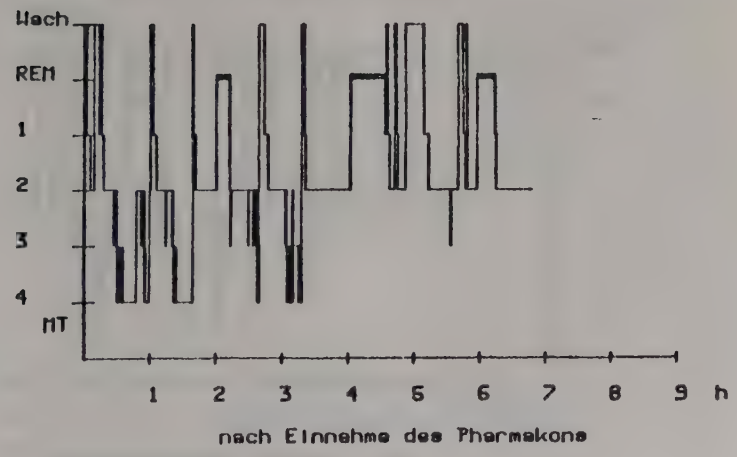
P23 6. Nacht (22:40-06:23) Midazolam



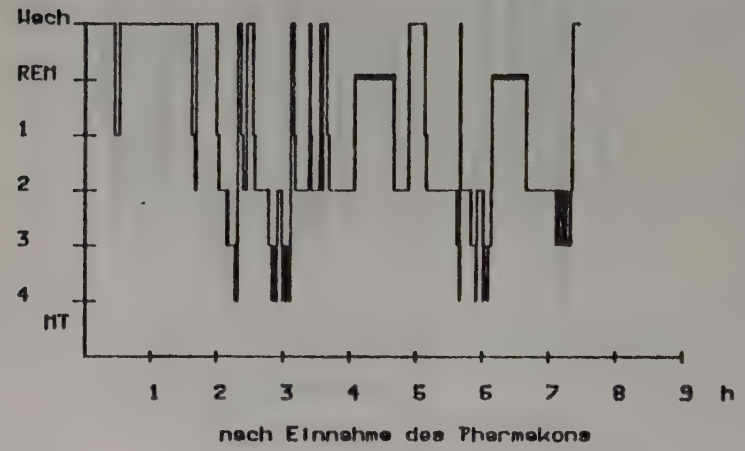
P29 1. Nacht (22:22-06:45) Oxazepam



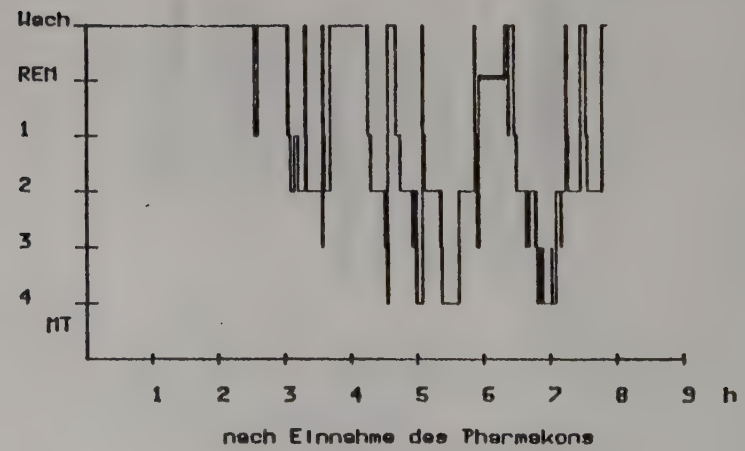
P29 2. Nacht (23:02-06:48) Oxazepam



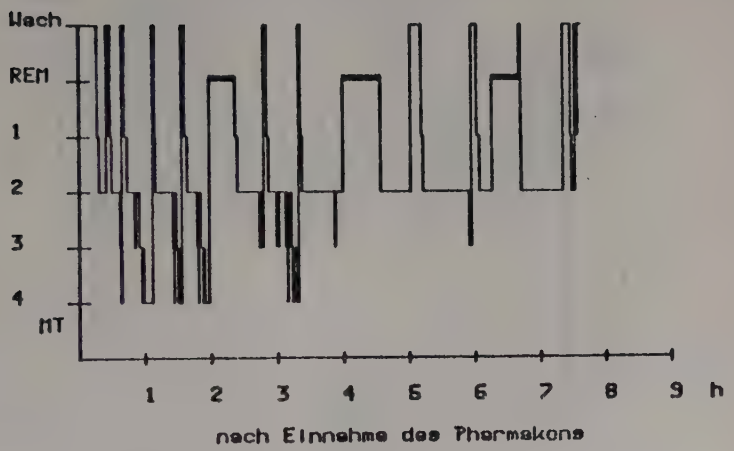
P29 3. Nacht (22:23-06:48) Placebo



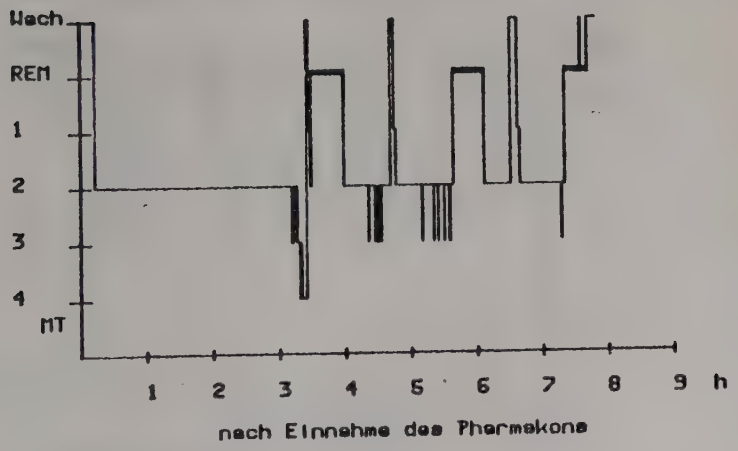
P29 4. Nacht (22:18-06:55) Placebo



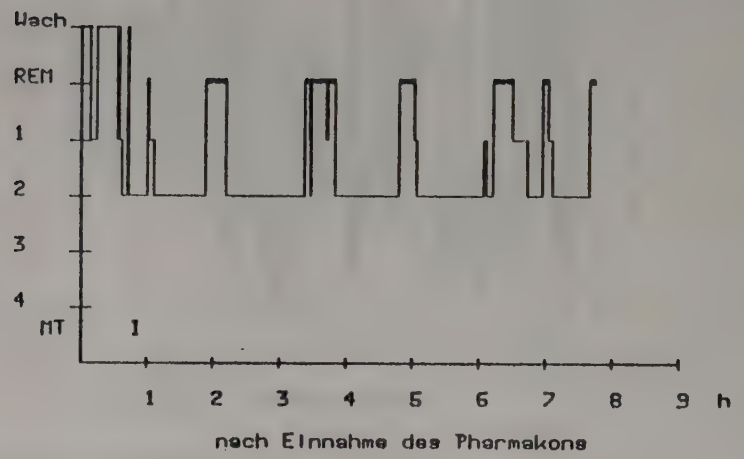
P29 5. Nacht (22:01-06:44) Midazolam



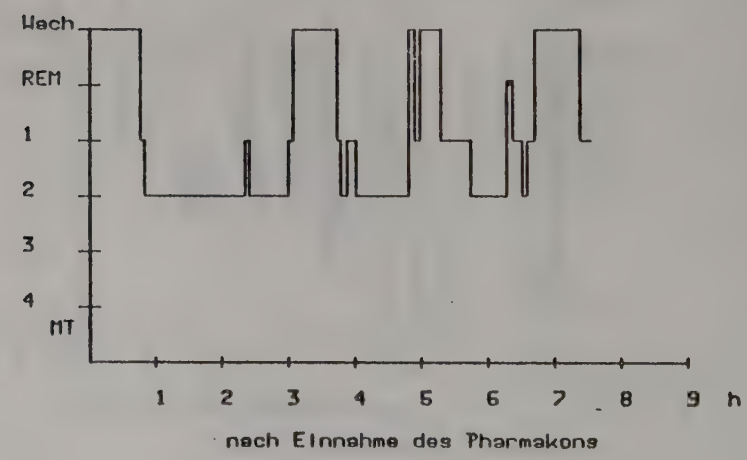
P29 6. Nacht (22:36-06:49) Midazolam



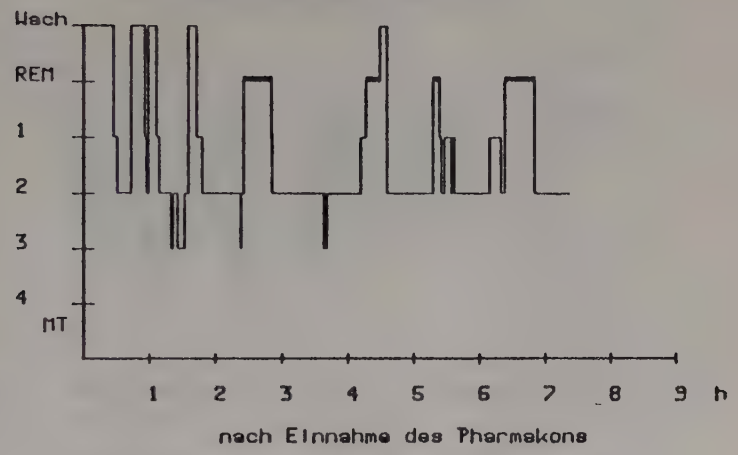
P33 1.Nacht Oxacepam



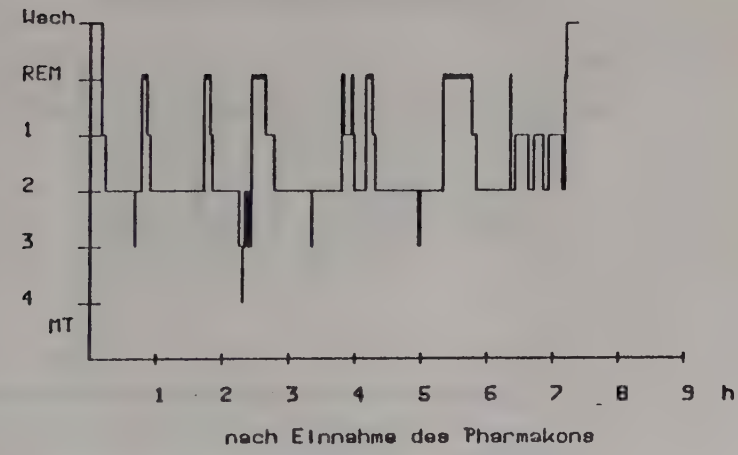
P33 2.Nacht Oxazepam



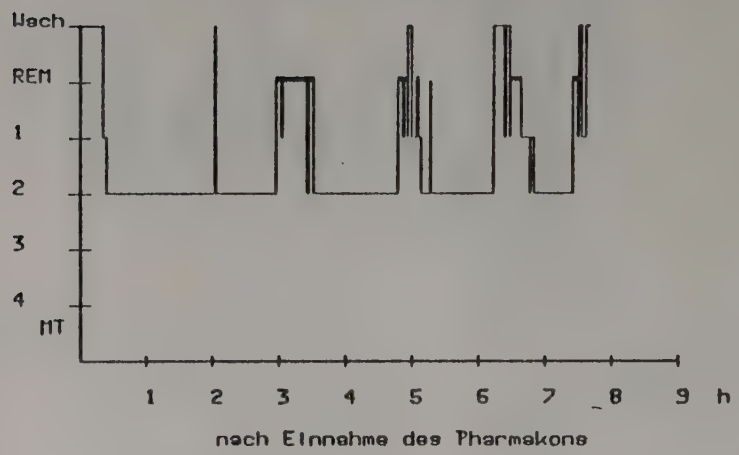
P33 3.Nacht Placebo



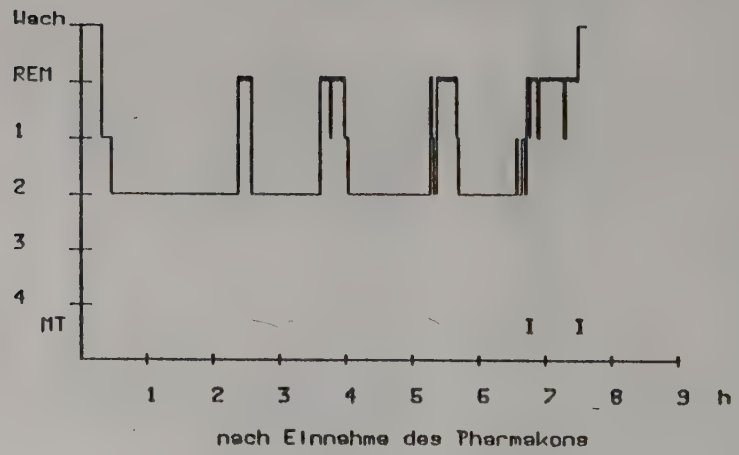
P33 4.Nacht Placebo



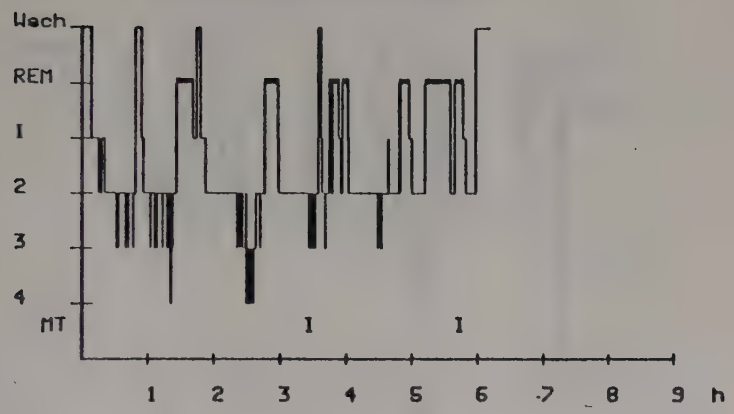
P33 5.Nacht Midazolam



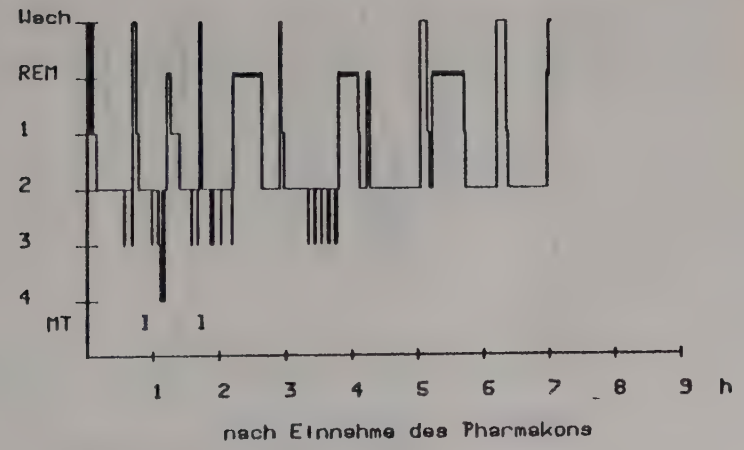
P33 6.Nacht Midazolam



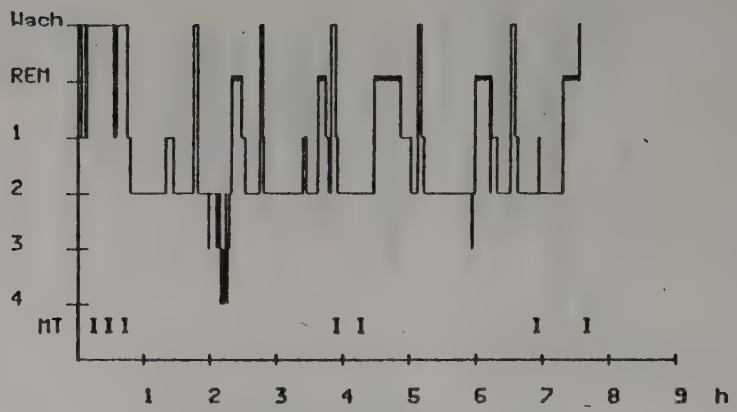
P37 1.Nacht Oxazepam



P37 2.Nacht Oxazepam

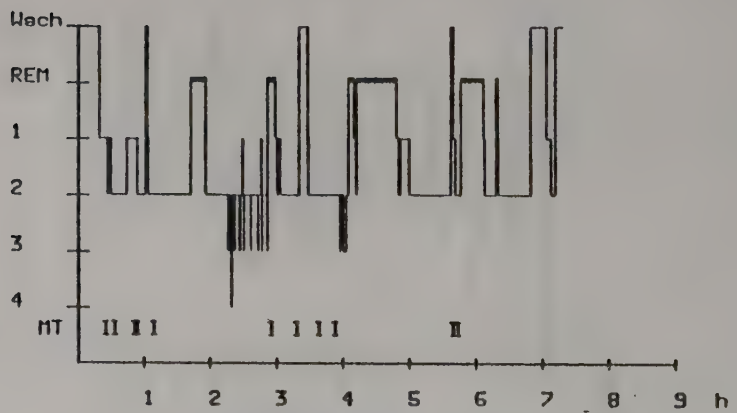


P37 3.Nacht Placebo



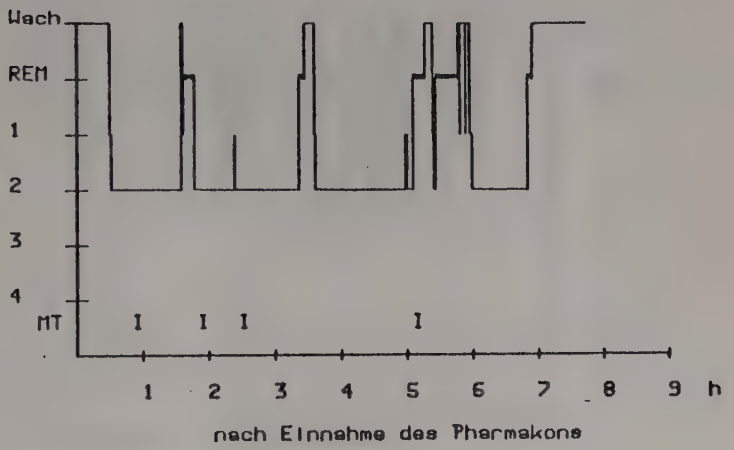
nach Einnahme des Pharmakons

P37 4.Nacht Placebo



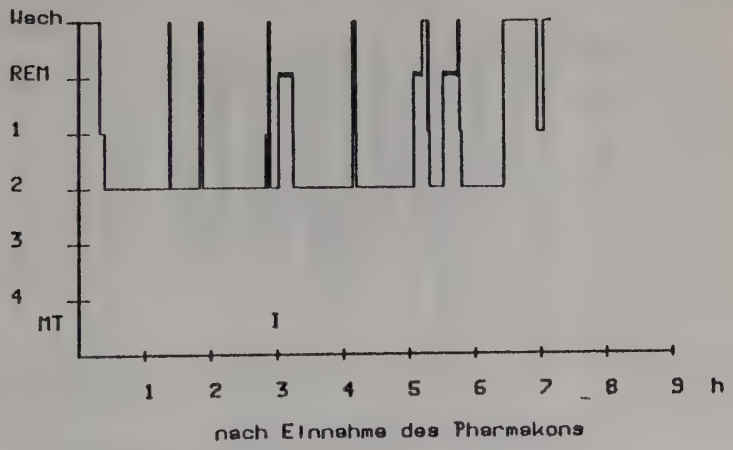
nach Einnahme des Pharmakons

P37 5.Nacht Midazolam



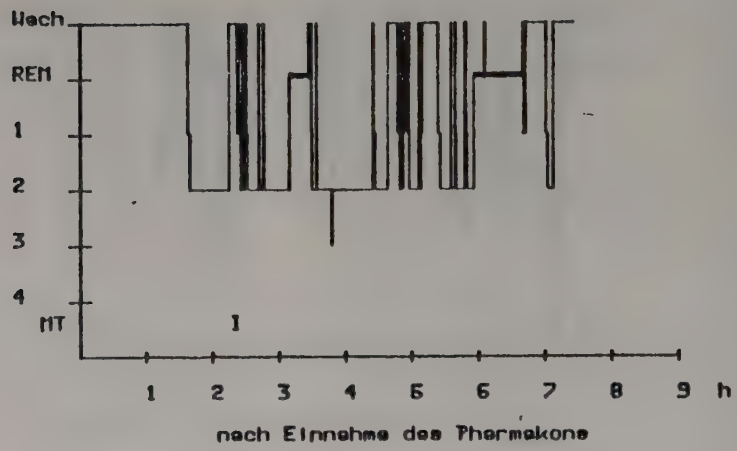
nach Einnahme des Pharmakons

P37 6.Nacht Midazolam

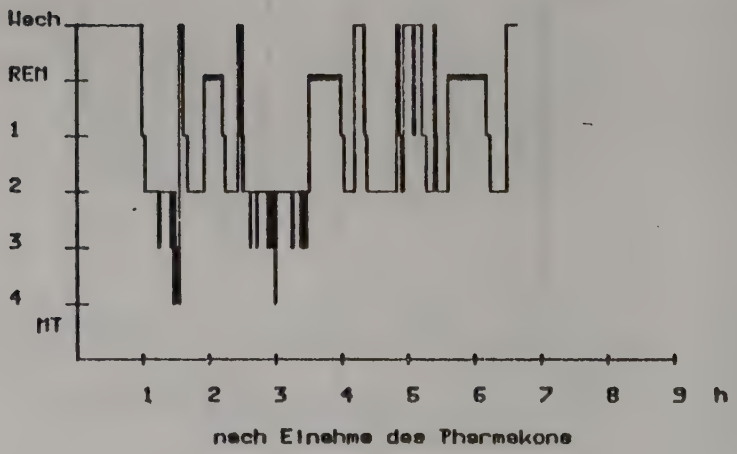


nach Einnahme des Pharmakons

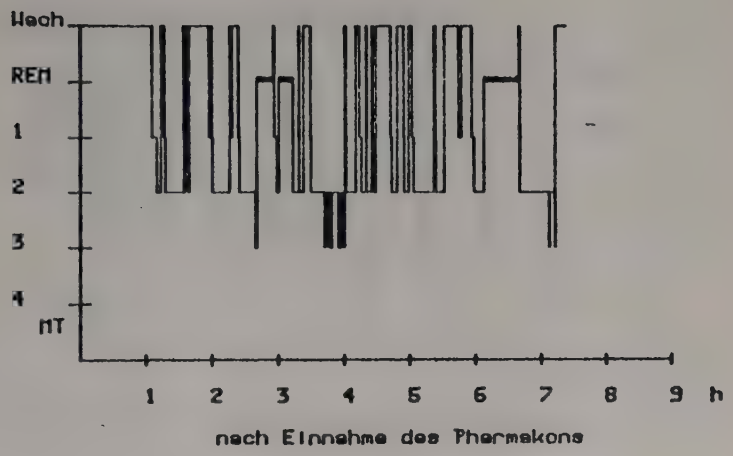
P49 1. Nacht (22:24-06:31) Oxazepam



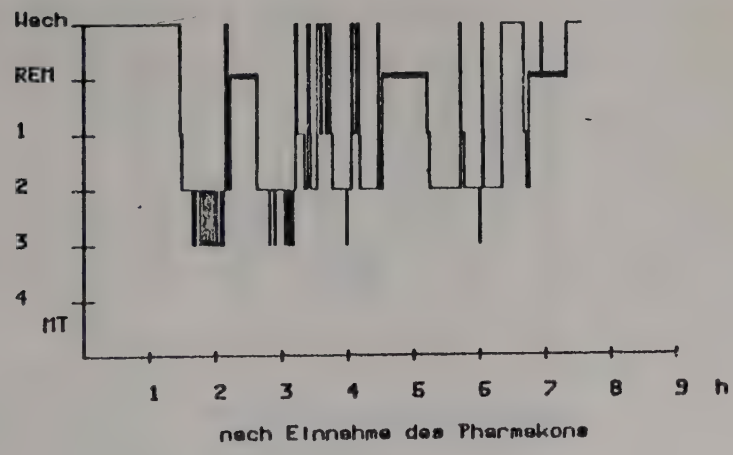
P49 2. Nacht (23:02-06:31) Oxazepam



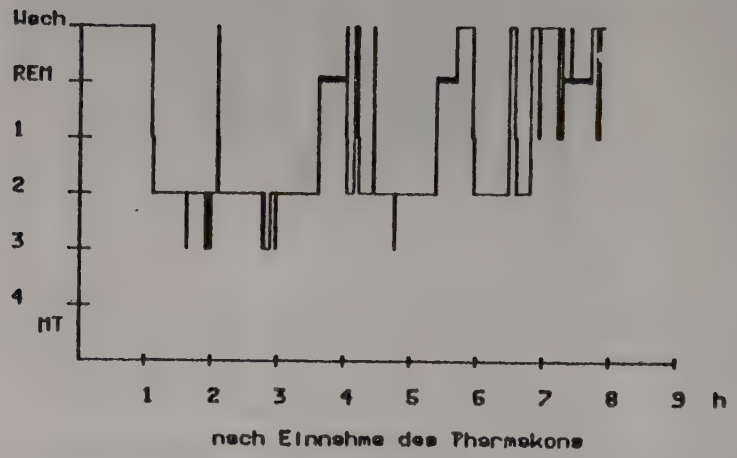
P49 3. Nacht (22:23-06:40) Placebo



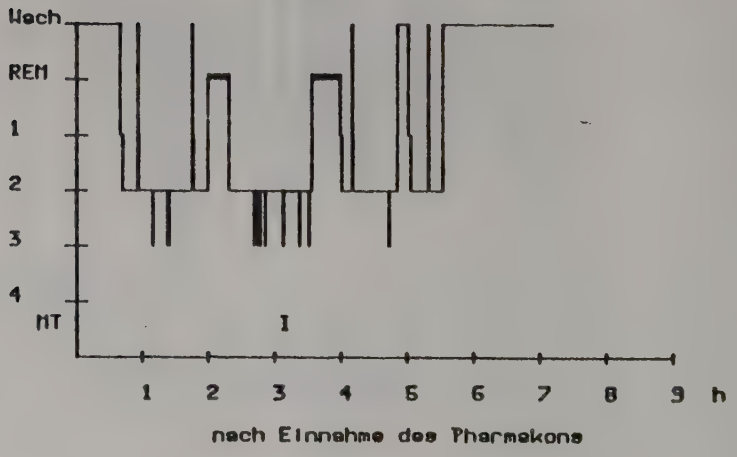
P49 4. Nacht (22:18-06:40) Placebo



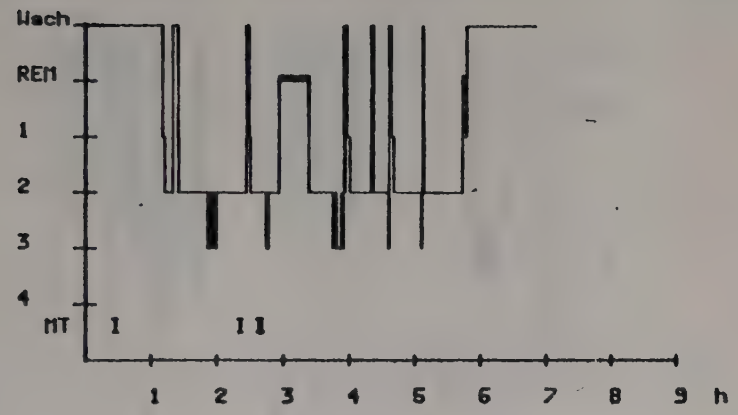
P49 5. Nacht (22:12-06:33) Midazolam



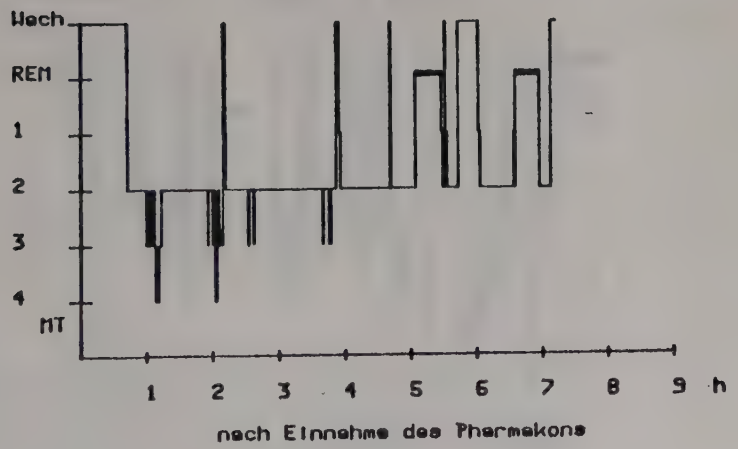
P49 6. Nacht (22:48-06:20) Midazolam



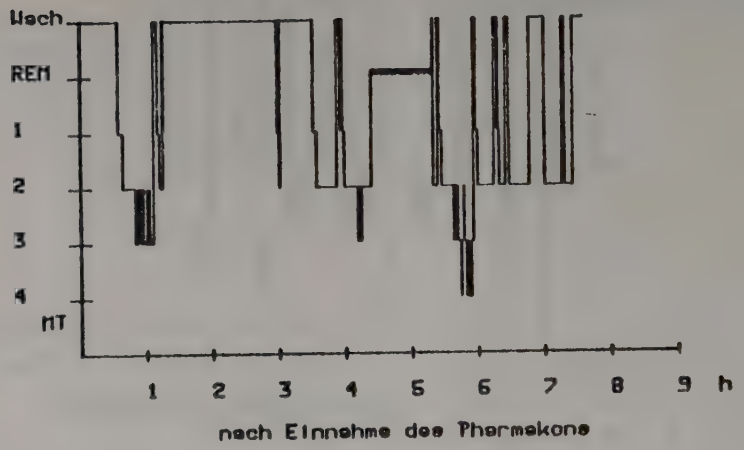
P91 1. Nacht (22:22-05:38) Oxazepam



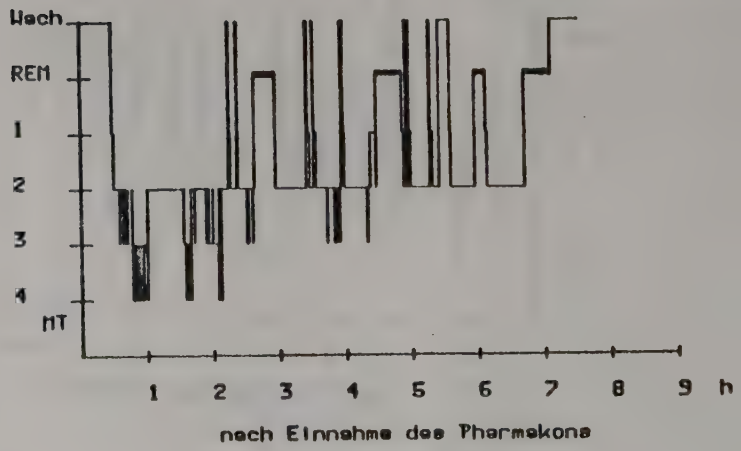
P91 2. Nacht (22:47-06:40) Oxazepam



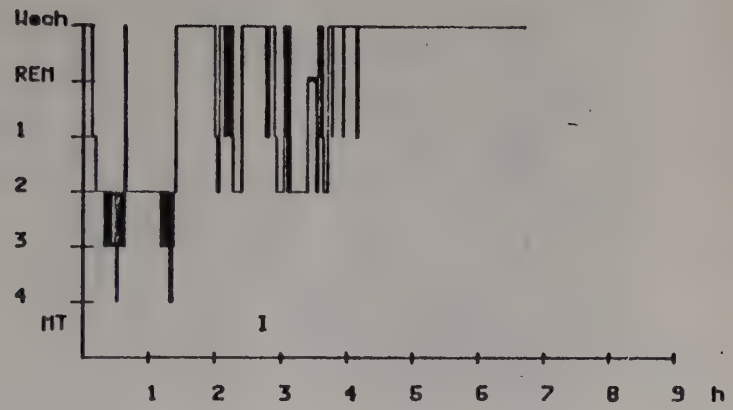
P91 3. Nacht (22:32-06:53) Placebo



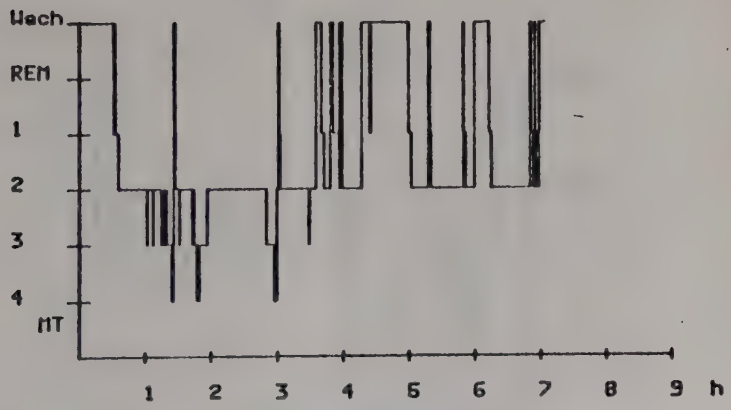
P91 4. Nacht (22:34-06:39) Placebo



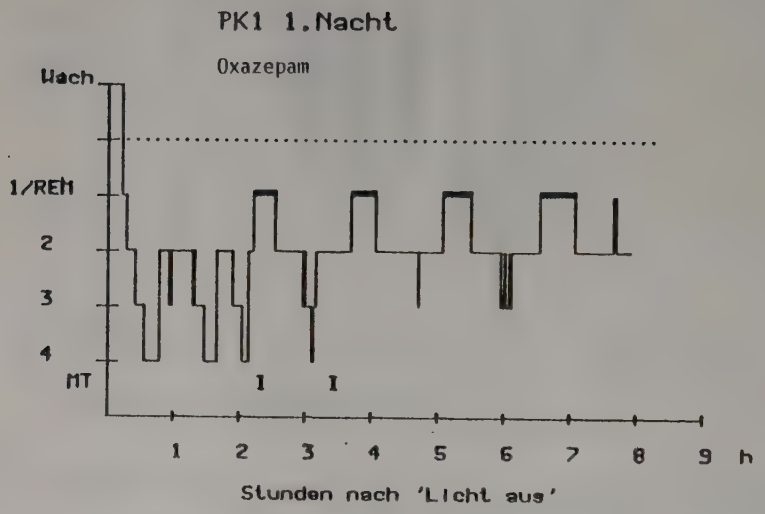
P91 5. Nacht (23:12-06:50) Midazolam

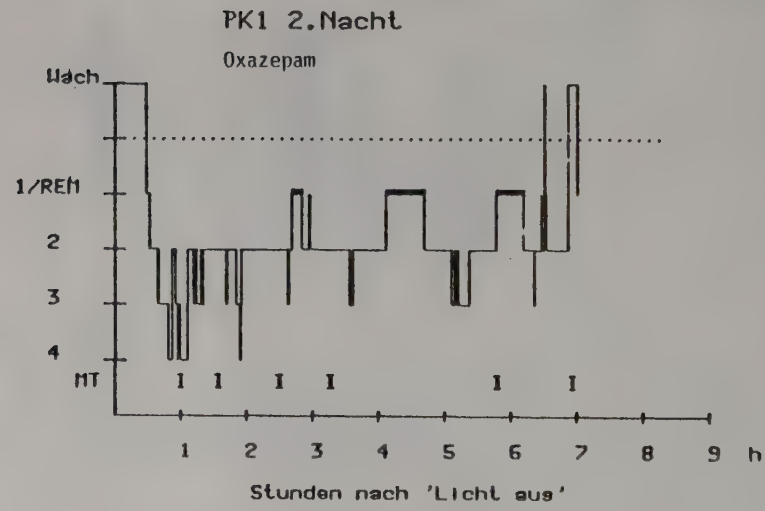


P91 6. Nacht (22:40-06:23) Midazolam

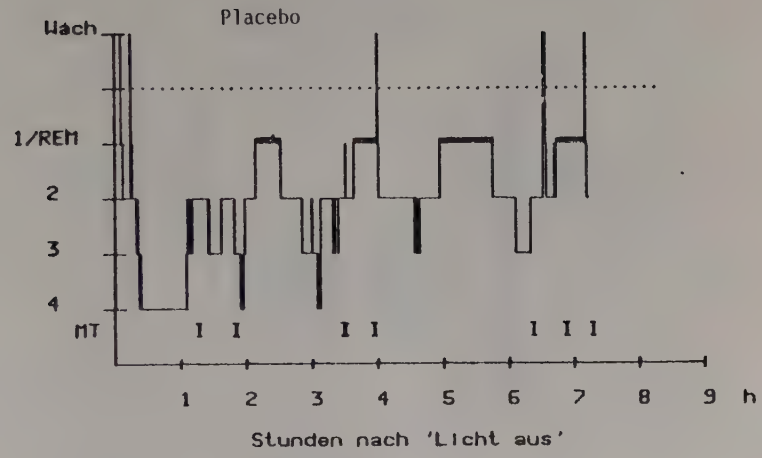


6.2. Kontrollgruppe:

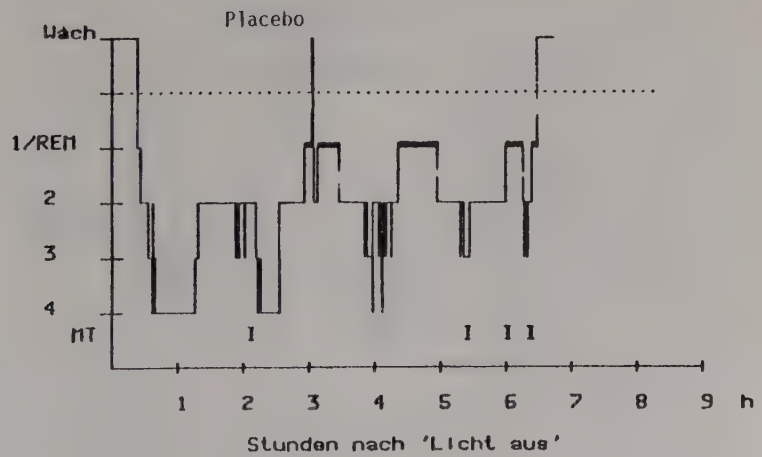




PK1 3.Nacht

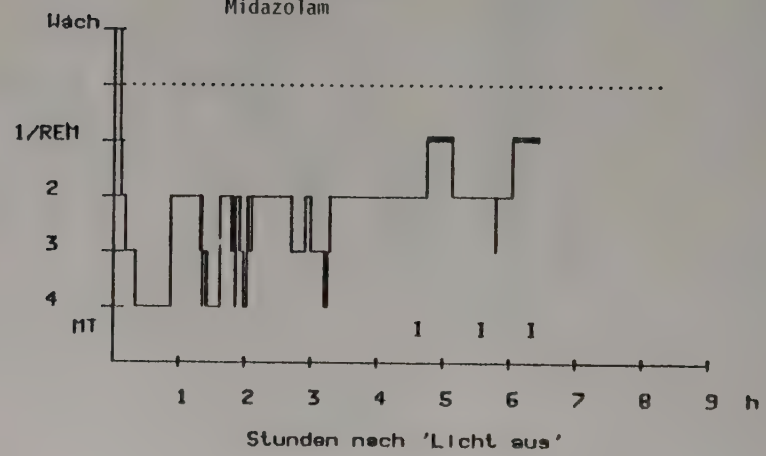


PK1 4.Nacht



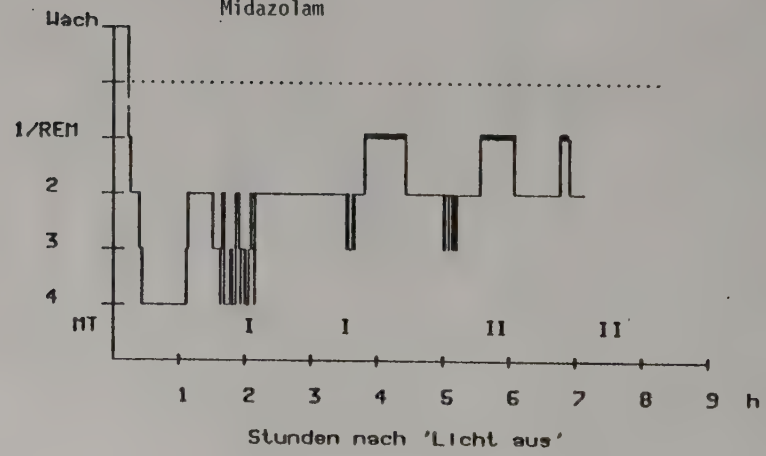
PK1 5.Nacht

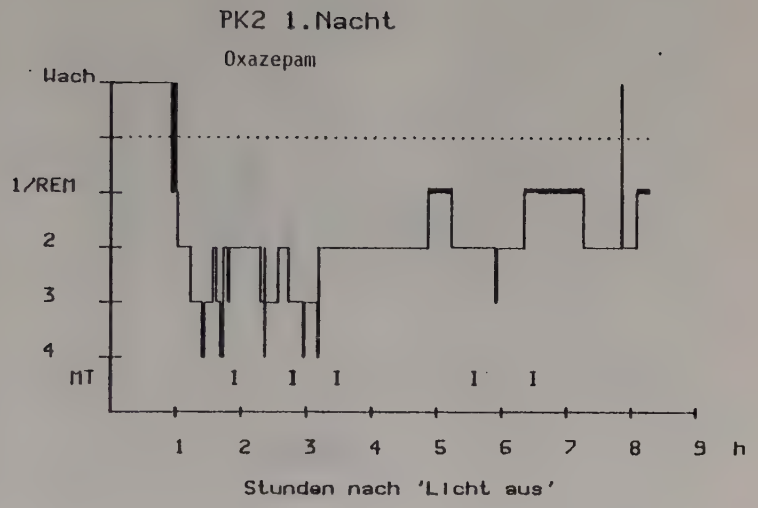
Midazolam

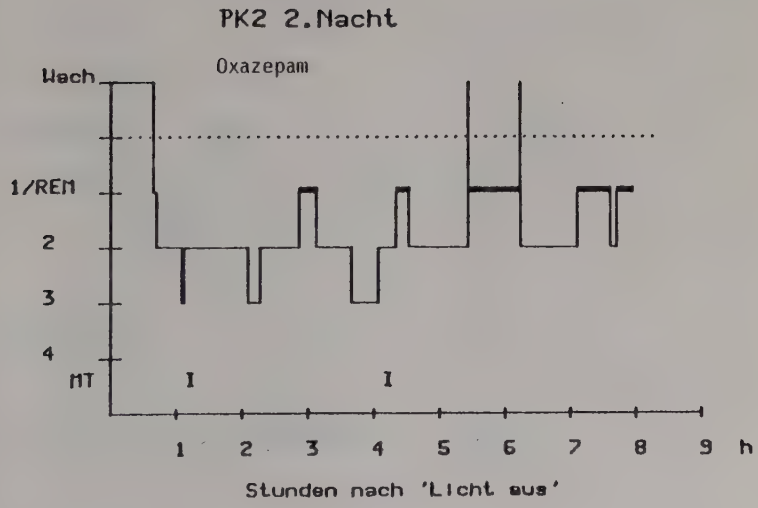


PK1 6.Nacht

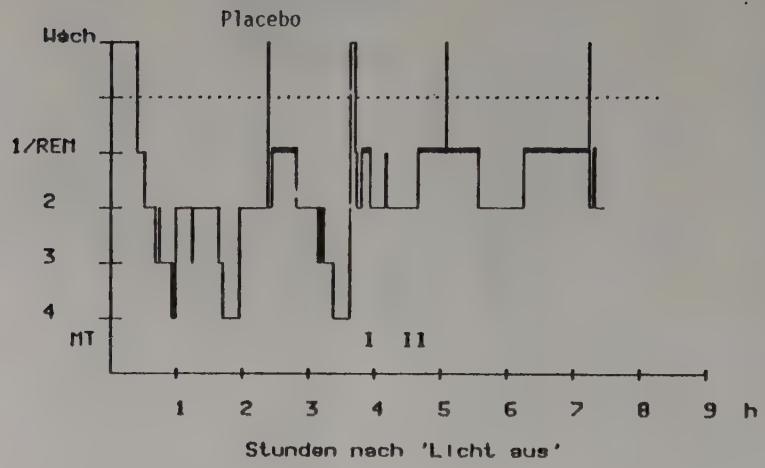
Midazolam



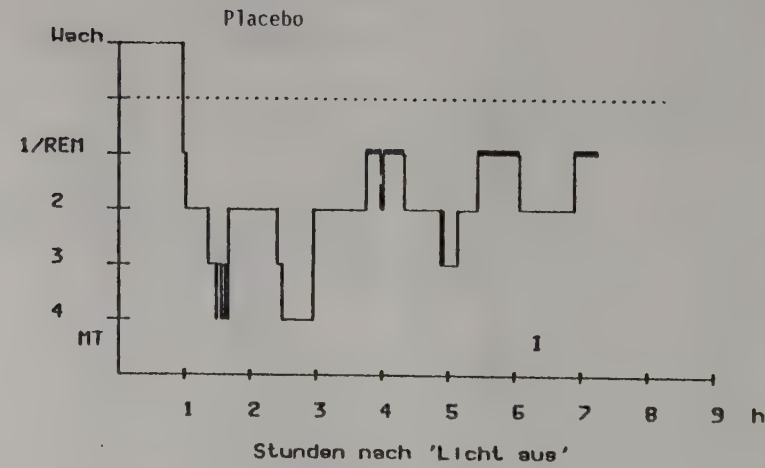

PK2 1.Nacht
Oxazepam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'

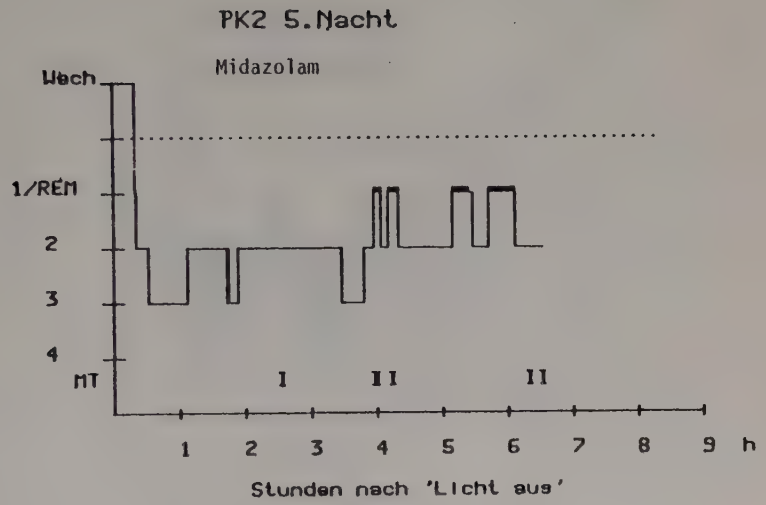

PK2 2.Nacht
Oxazepam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'

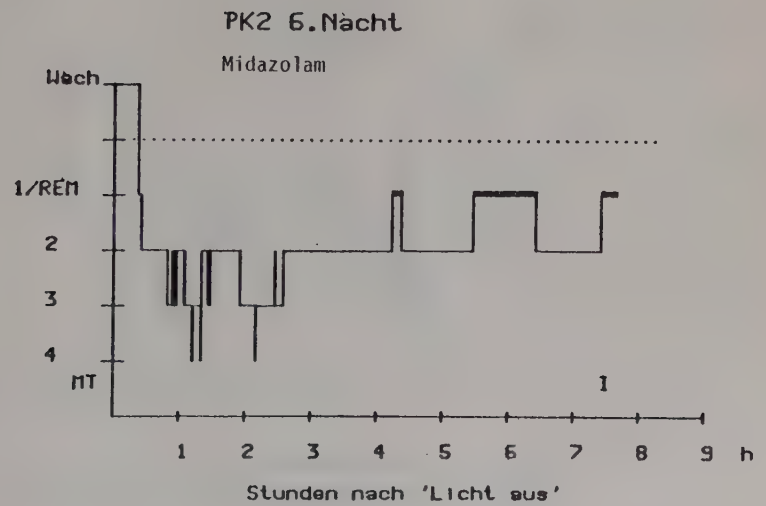
PK2 3.Nacht



PK2 4.Nacht

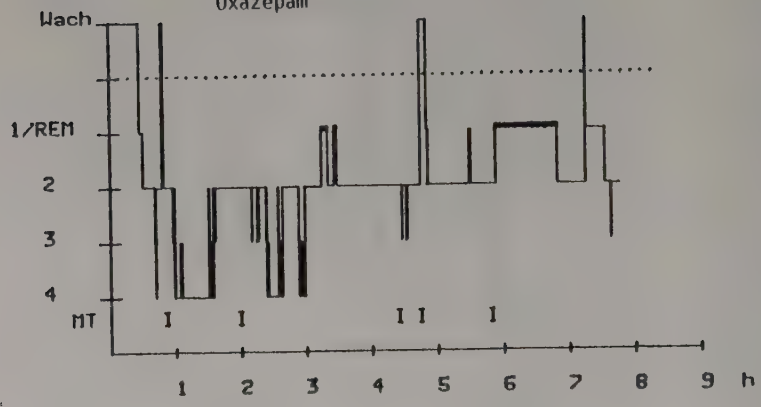



PK2 5.Nacht
Midazolam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
I
II
II
1
2
3
4
5
6
7
8
9
h
Stunden nach 'Licht aus'


PK2 6.Nacht
Midazolam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
I
1
2
3
4
5
6
7
8
9
h
Stunden nach 'Licht aus'

PK3 1.Nacht

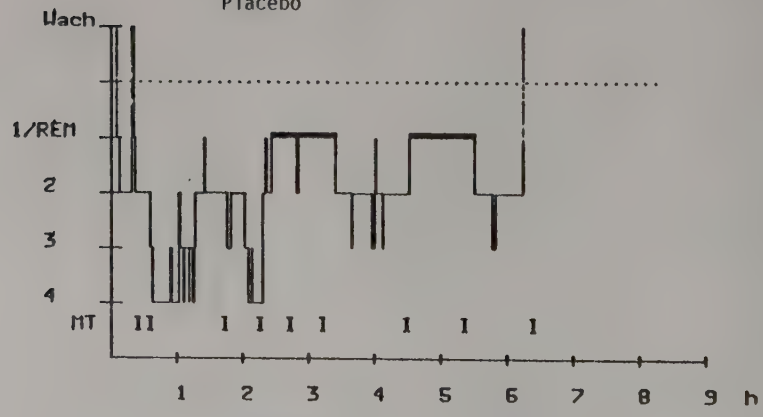
Oxazepam



Stunden nach 'Licht aus'

PK3 2.Nacht *

Placebo

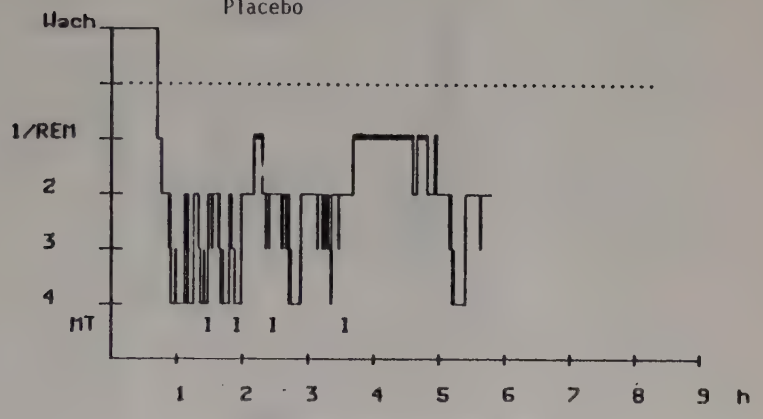


Stunden nach 'Licht aus'

* Reihenfolge mußte verändert werden

PK3 3.Nacht

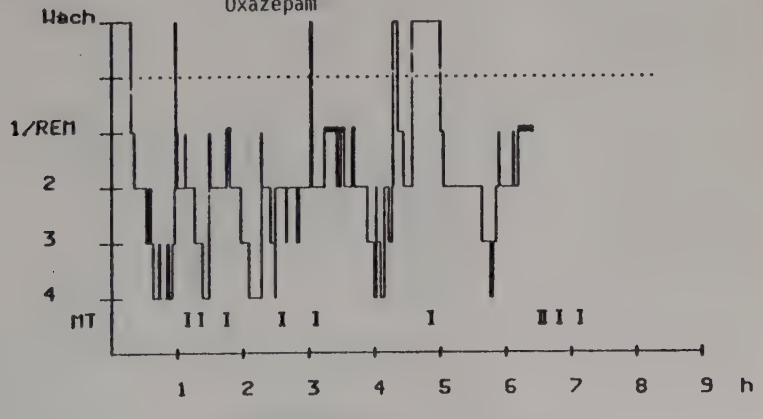
Placebo



Stunden nach 'Licht aus'

PK3 4.Nacht *

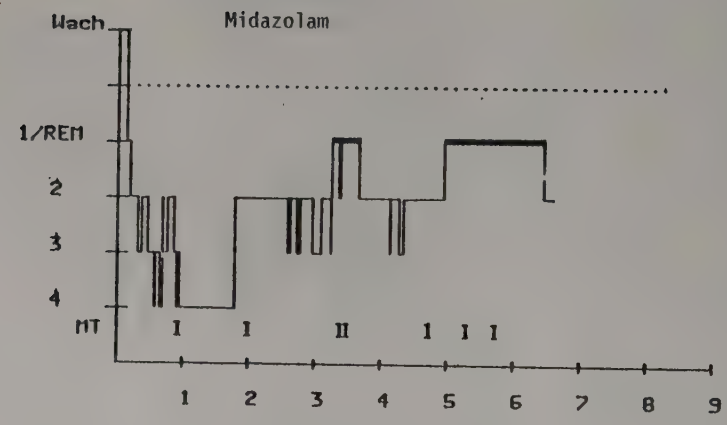
Oxazepam



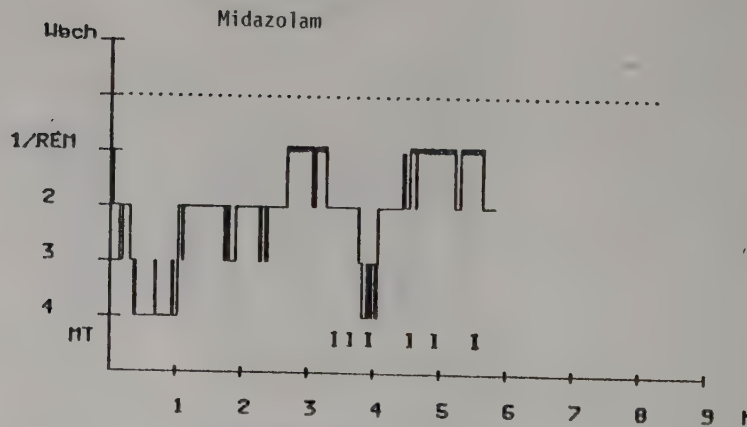
Stunden nach 'Licht aus'

* Reihenfolge mußte verändert werden

PK3 5.Nacht

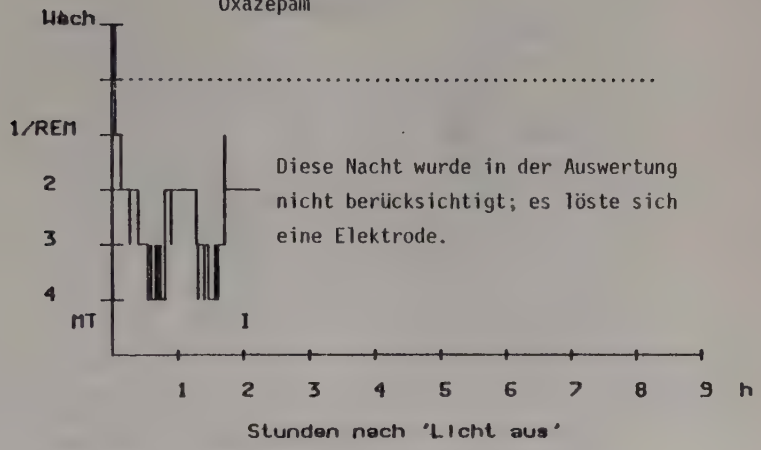


PK3 6.Nacht



PK4 1.Nacht

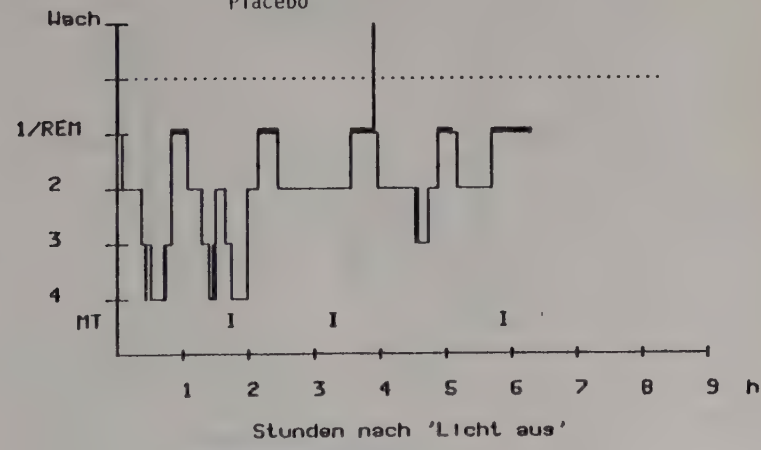
Oxazepam



Diese Nacht wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt; es löste sich eine Elektrode.

PK4 2.Nacht *

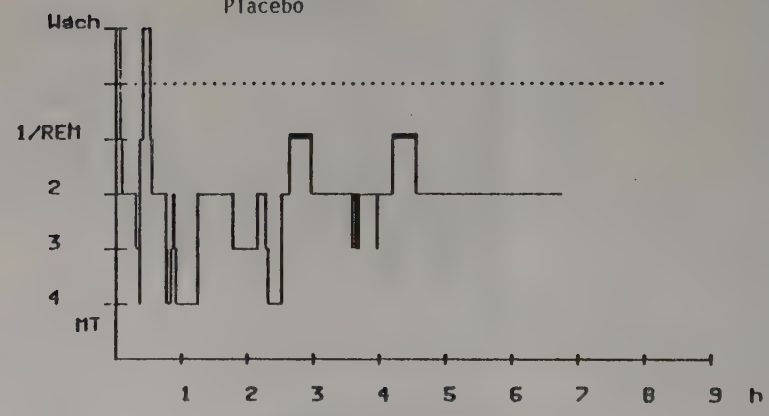
Placebo



* Reihenfolge verändert

PK4 3.Nacht

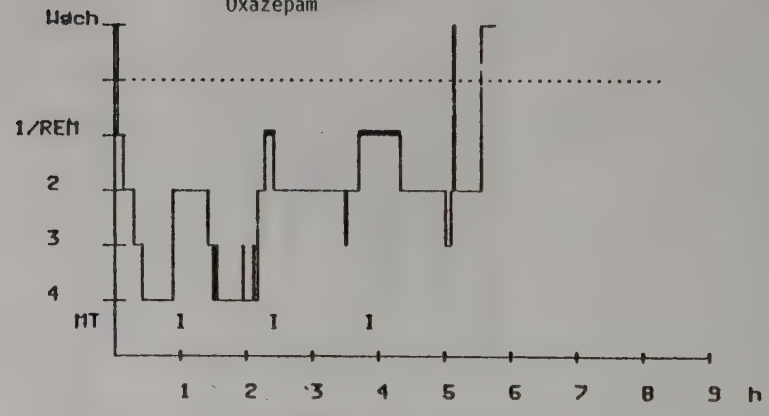
Placebo



Stunden nach 'Licht aus'

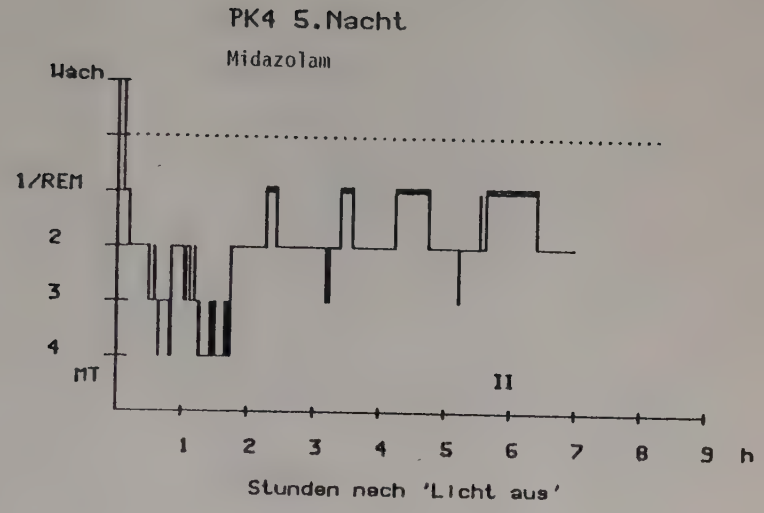
PK4 4.Nacht *

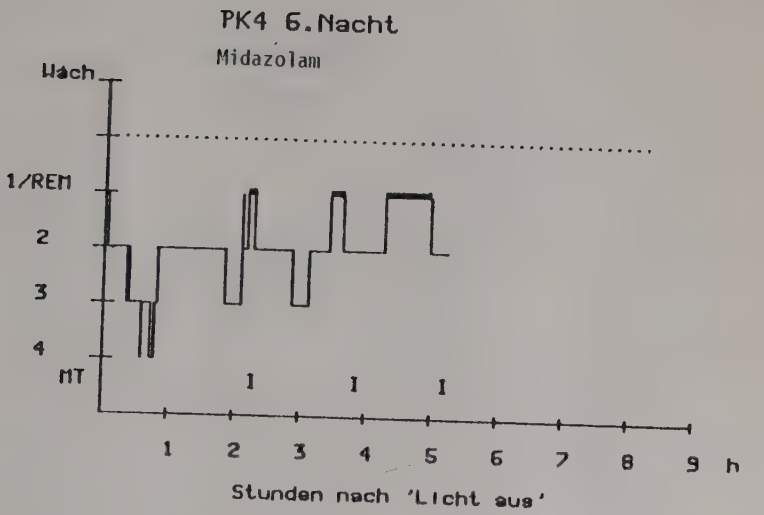
Oxazepam



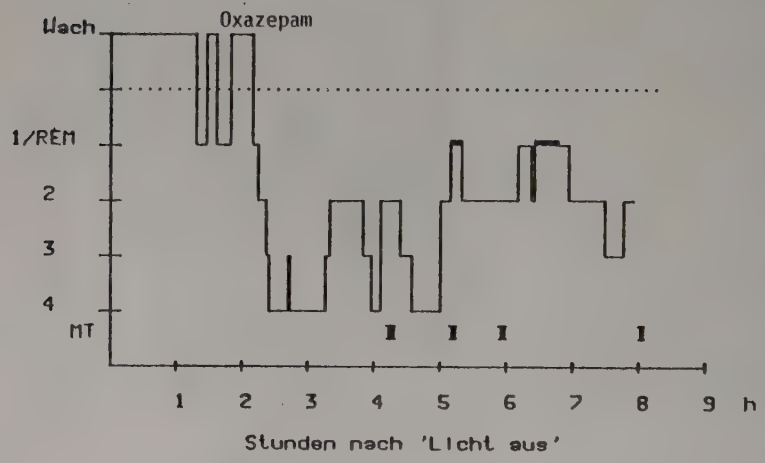
Stunden nach 'Licht aus'

* Reihenfolge verändert

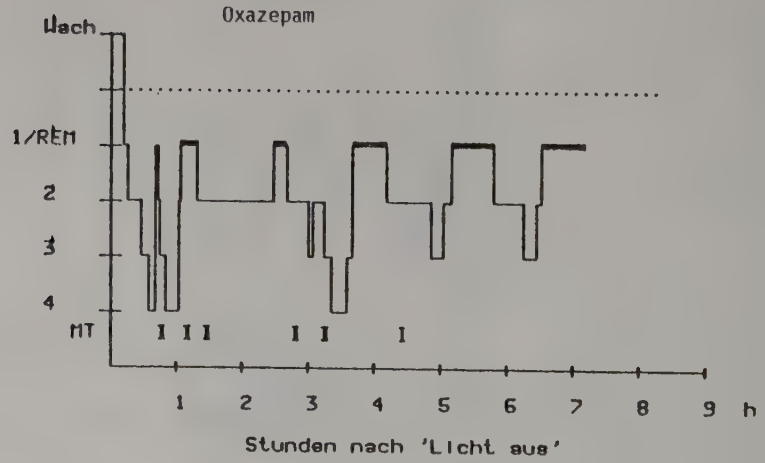

PK4 5.Nacht
Midazolam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
II
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'


PK4 6.Nacht
Midazolam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
I I I
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'

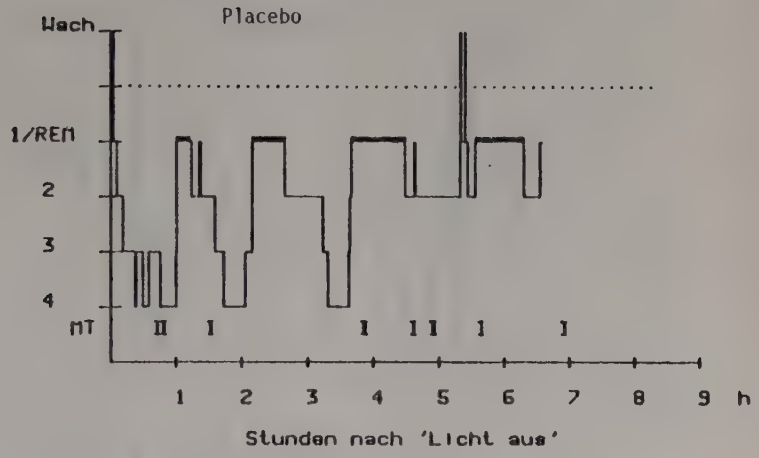
PKS 1.Nacht



PKS 2.Nacht

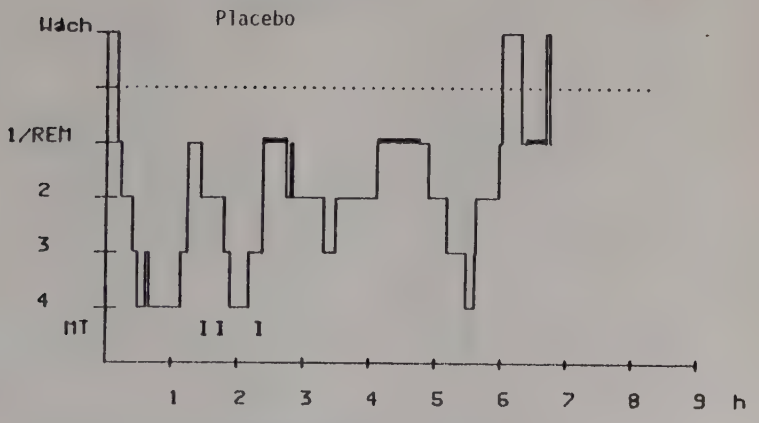


PKS 3.Nacht



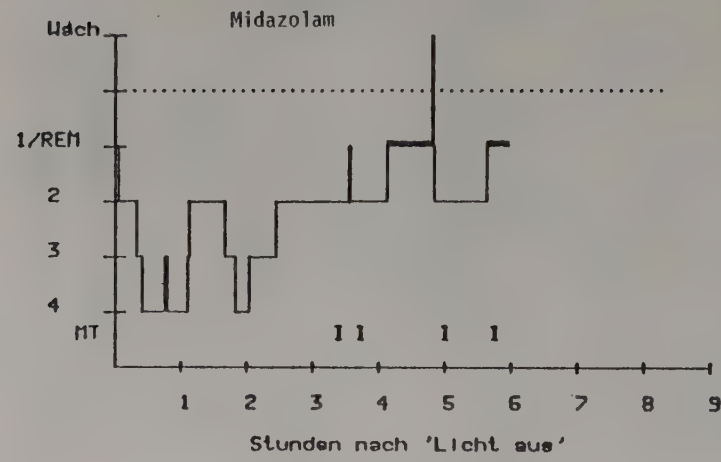
Stunden nach 'Licht aus'

PKS 4.Nacht

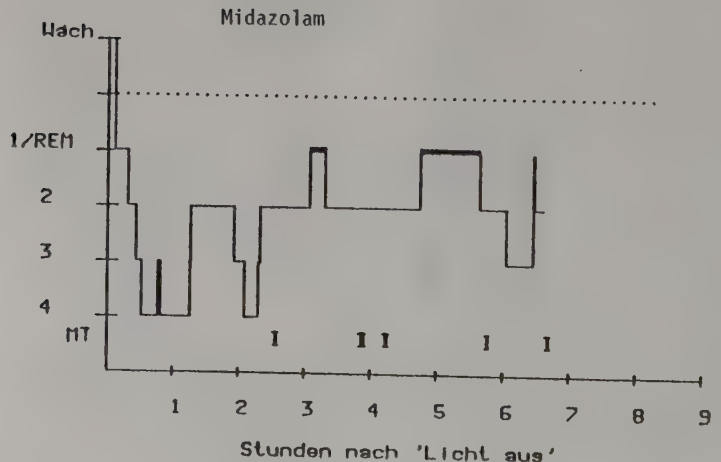


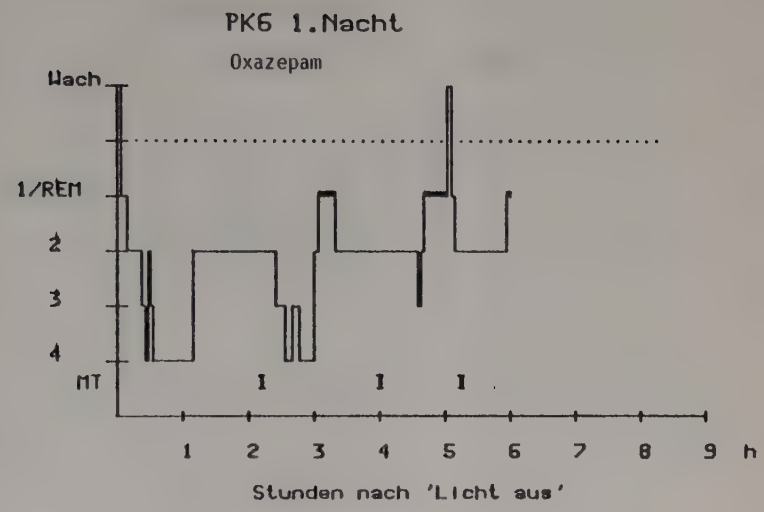
Stunden nach 'Licht aus'

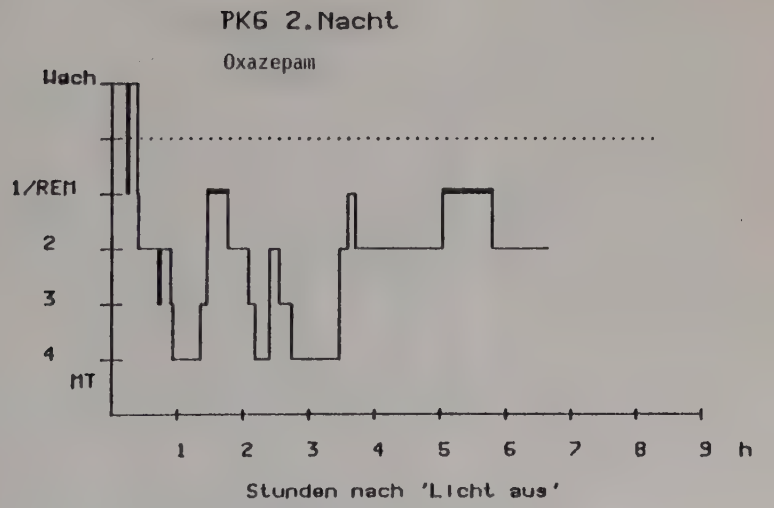
PK5 5.Nacht



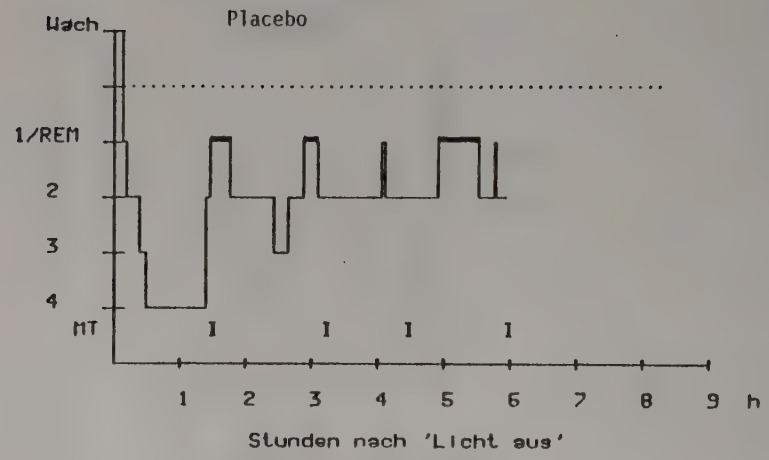
PK5 6.Nacht



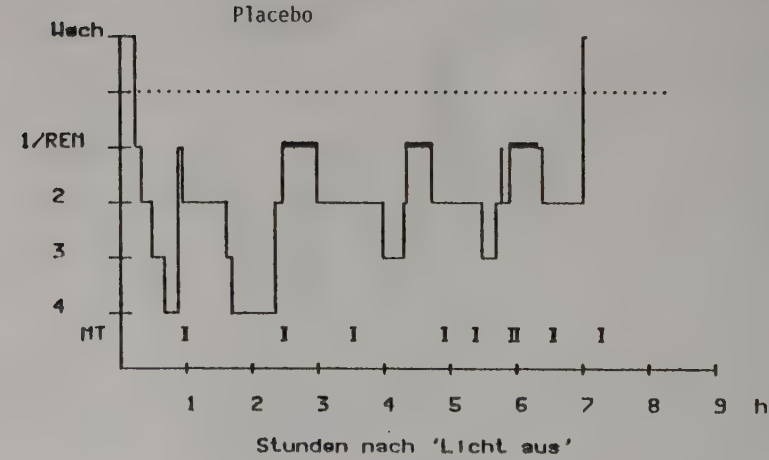

PK6 1.Nacht
Oxazepam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'


PK6 2.Nacht
Oxazepam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'

PKG 3.Nacht

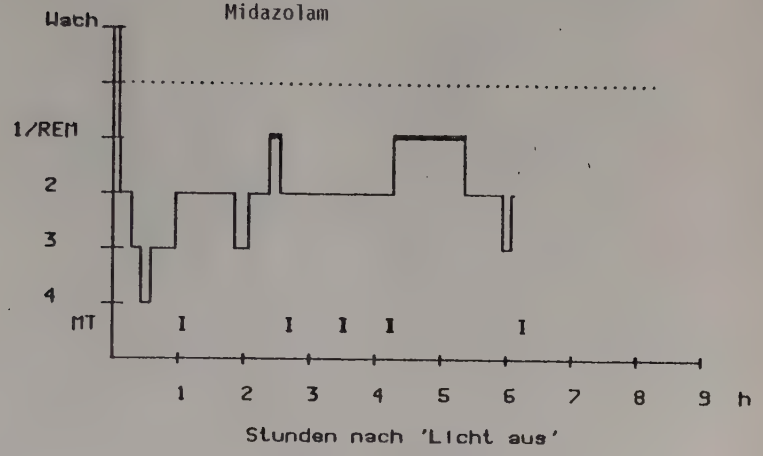


PKG 4.Nacht



PK6 5.Nacht

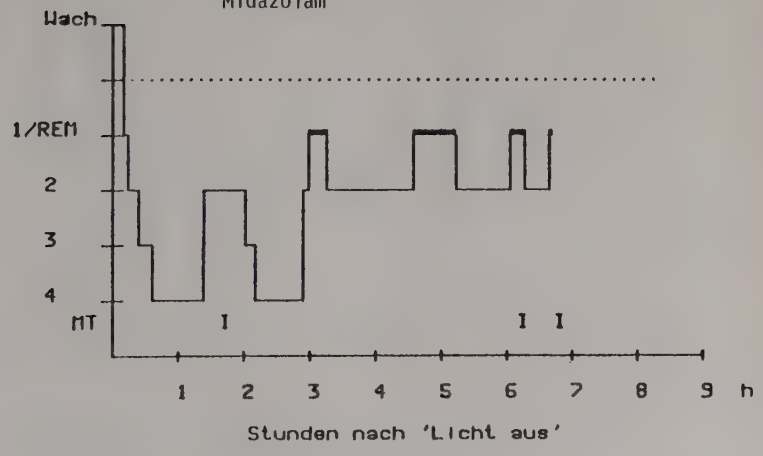
Midazolam



Stunden nach 'Licht aus'

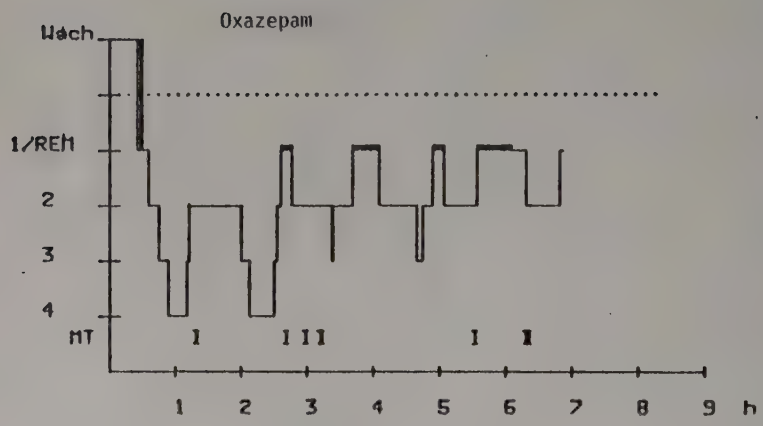
PK6 6.Nacht

Midazolam

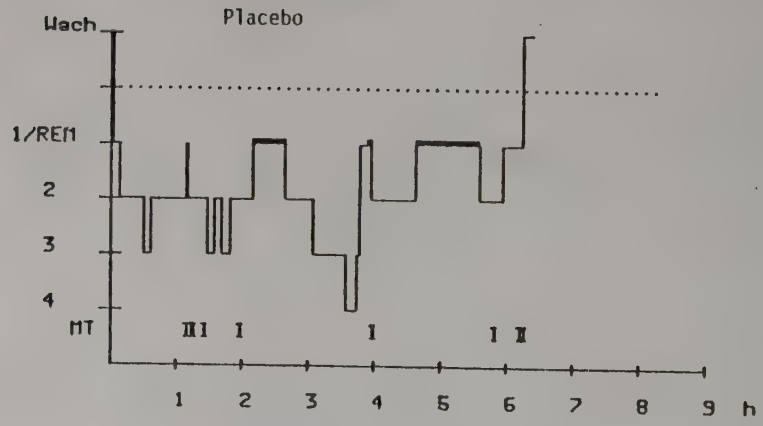


Stunden nach 'Licht aus'

PK7 1.Nacht



PK7 2.Nacht *

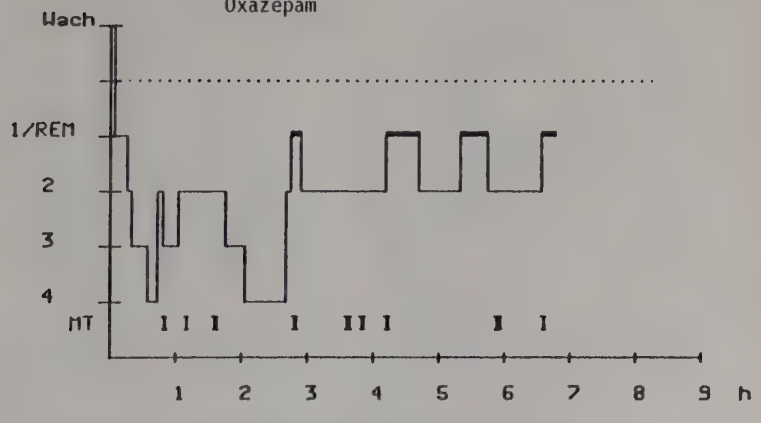


* Reihenfolge mußte verändert werden

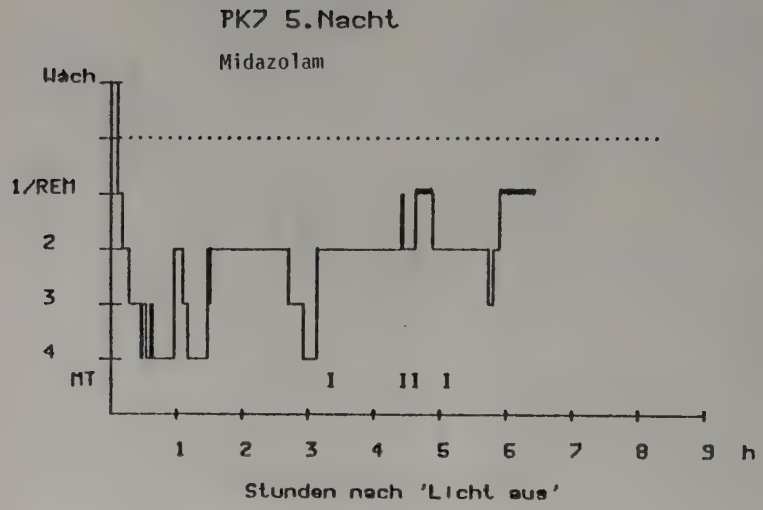
PK7 3.Nacht *

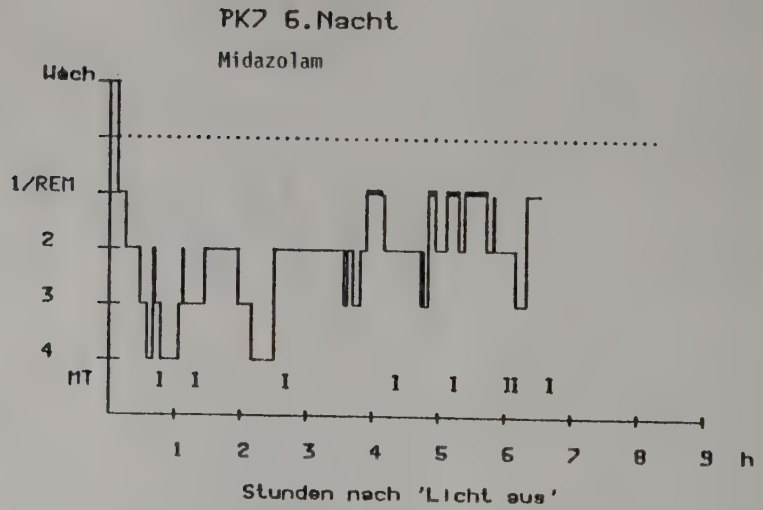
* Reihenfolge mußte verändert werden

PK7 4.Nacht *



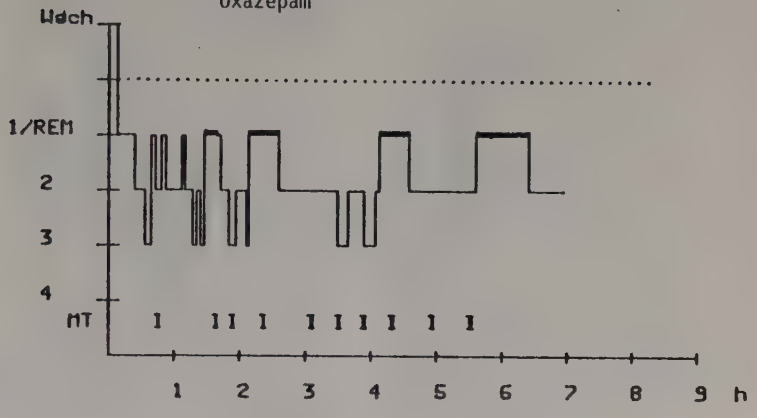
* Reihenfolge mußte verändert werden


PK7 5.Nacht
Midazolam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
I
II I
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'


PK7 6.Nacht
Midazolam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
I I
I
I
I I II I
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'

PK8 1.Nacht

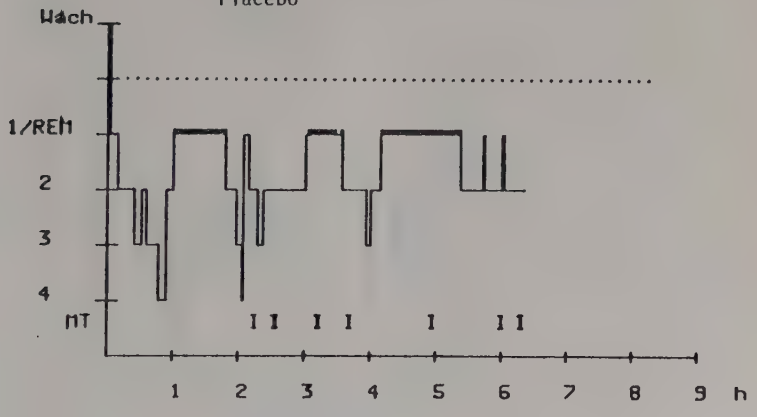
Oxazepam



Stunden nach 'Licht aus'

PK8 2.Nacht*

Placebo

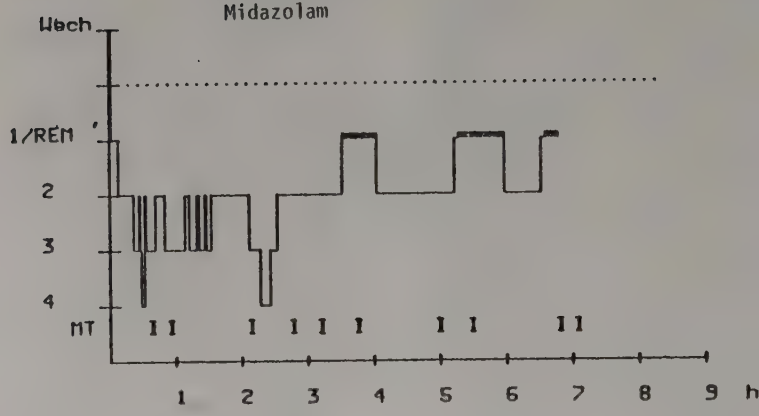


Stunden nach 'Licht aus'

* Reihenfolge mußte verändert werden

PK8 3.Nacht*

Midazolam

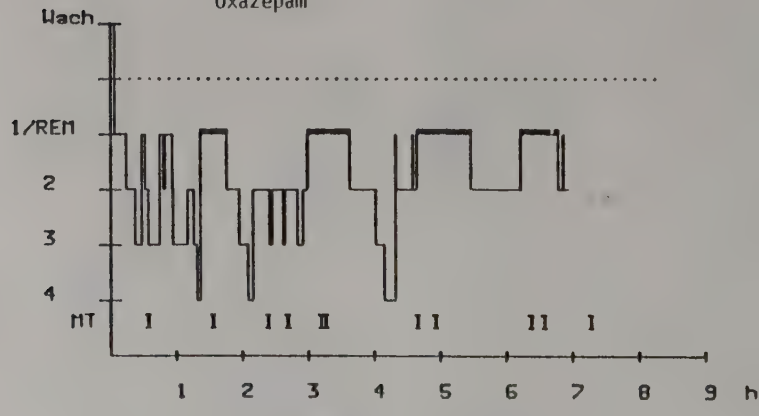


Stunden nach 'Licht aus'

* Reihenfolge mußte verändert werden

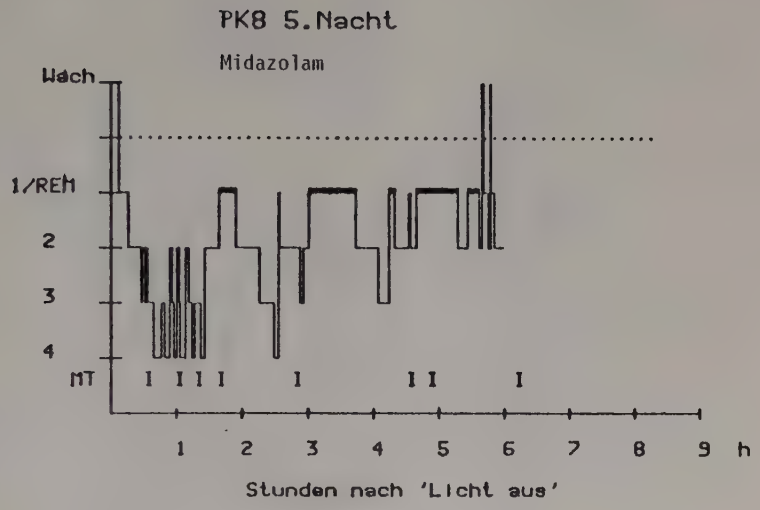
PK8 4.Nacht *

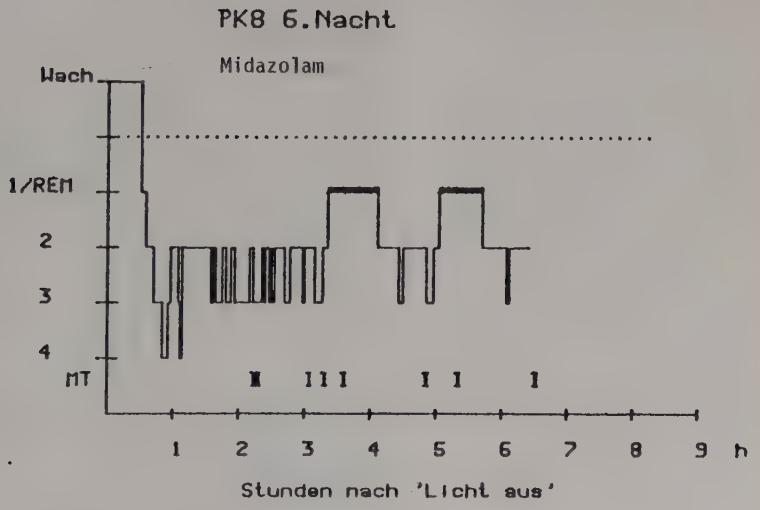
Oxazepam

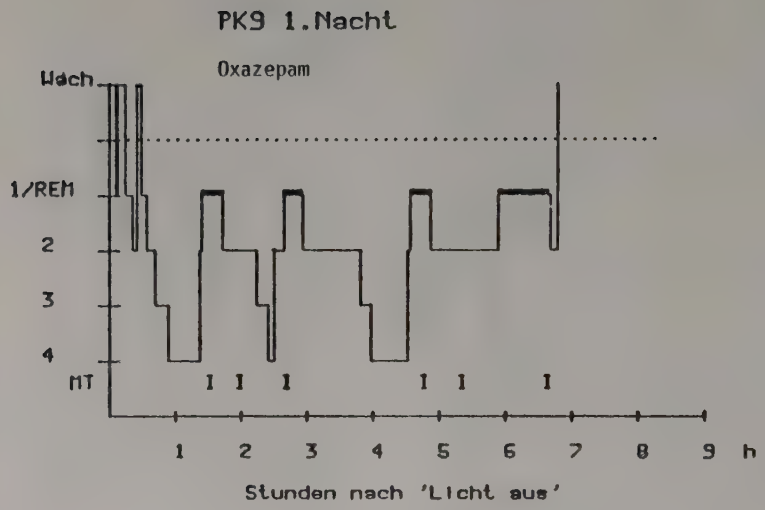


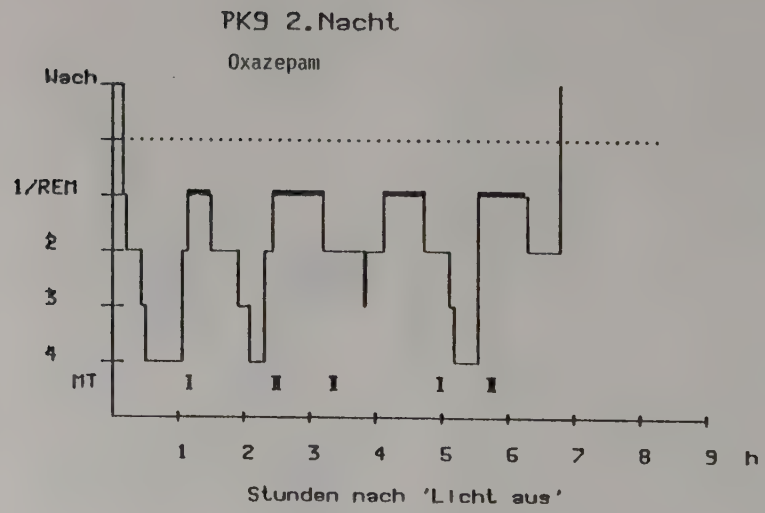
Stunden nach 'Licht aus'

* Reihenfolge mußte verändert werden

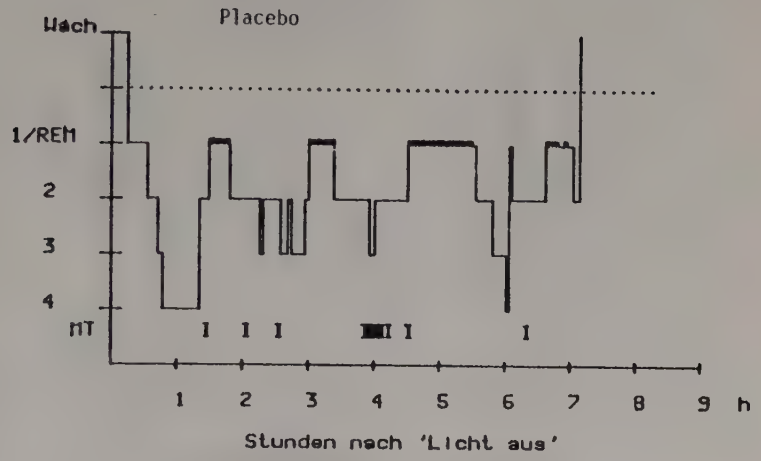

PK8 5.Nacht
Midazolam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'


PK8 6.Nacht
Midazolam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'

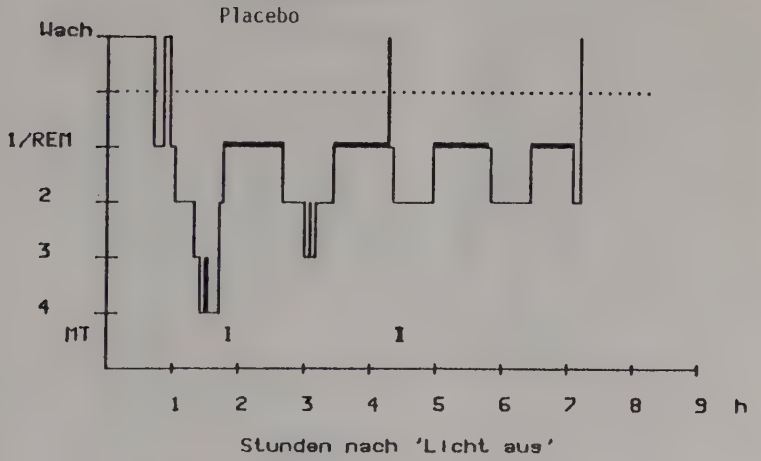

PK9 1.Nacht
Oxazepam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'

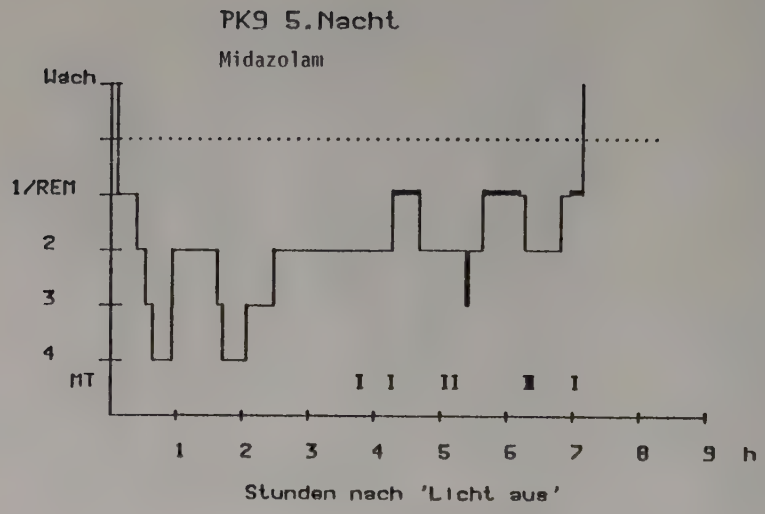

PK9 2.Nacht
Oxazepam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'

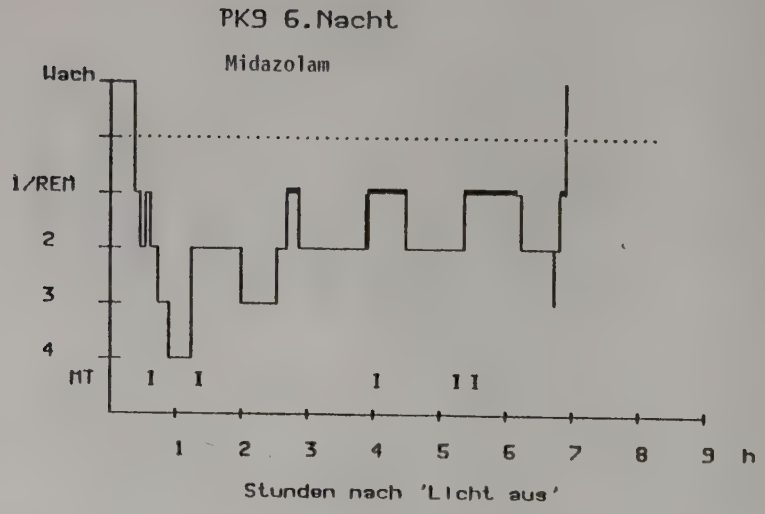
PKS 3.Nacht



PKS 4.Nacht

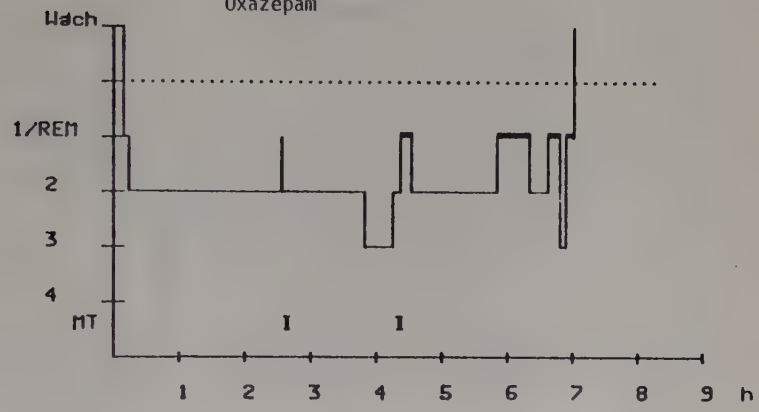



PK9 5.Nacht
Midazolam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
1 1 11 1 1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'


PK9 6.Nacht
Midazolam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
1 1 1 11
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'

PK10 1.Nacht

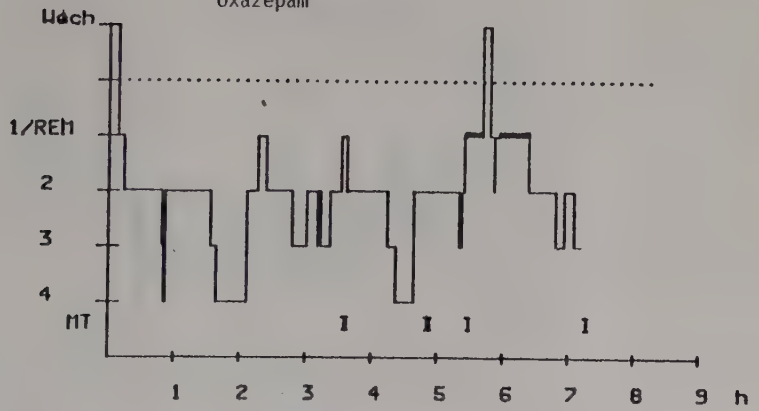
Oxazepam



Stunden nach 'Licht aus'

PK10 2.Nacht

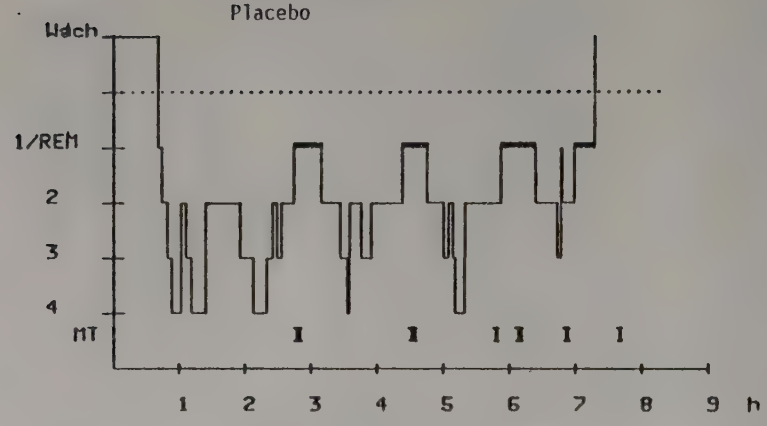
Oxazepam



Stunden nach 'Licht aus'

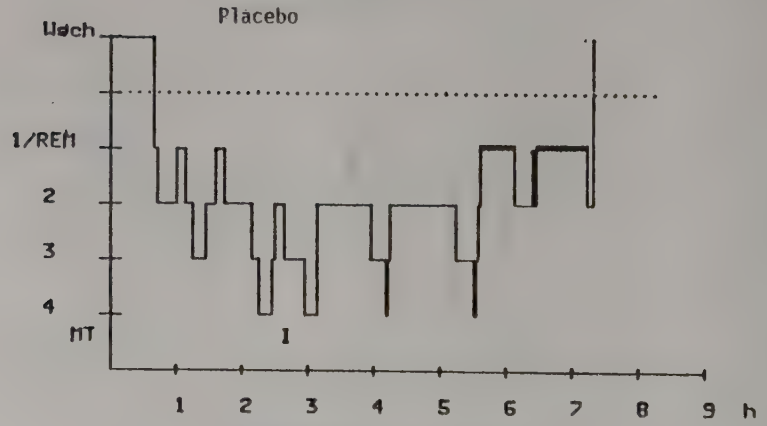
PK10 3.Nacht

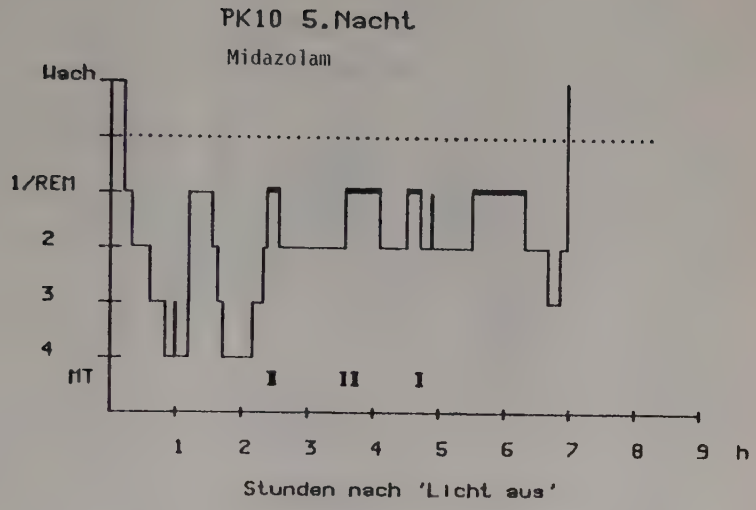
Placebo

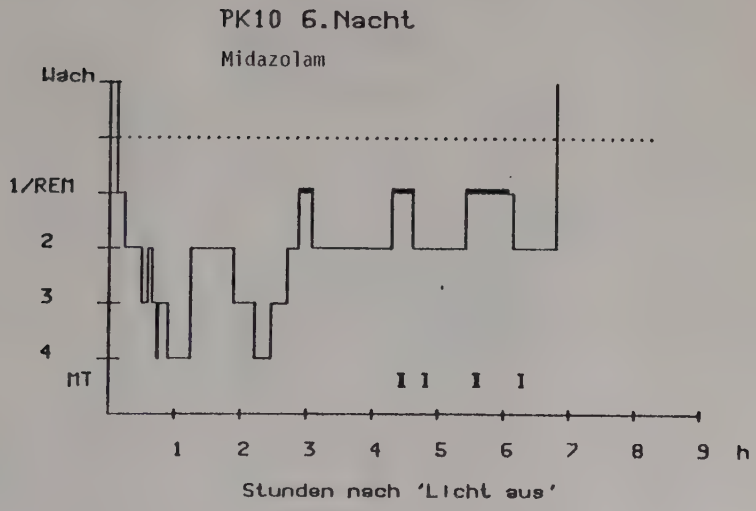


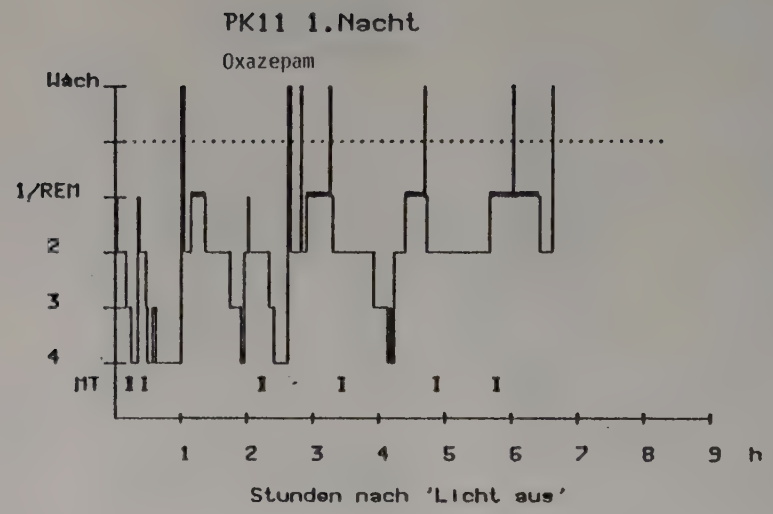
PK10 4.Nacht

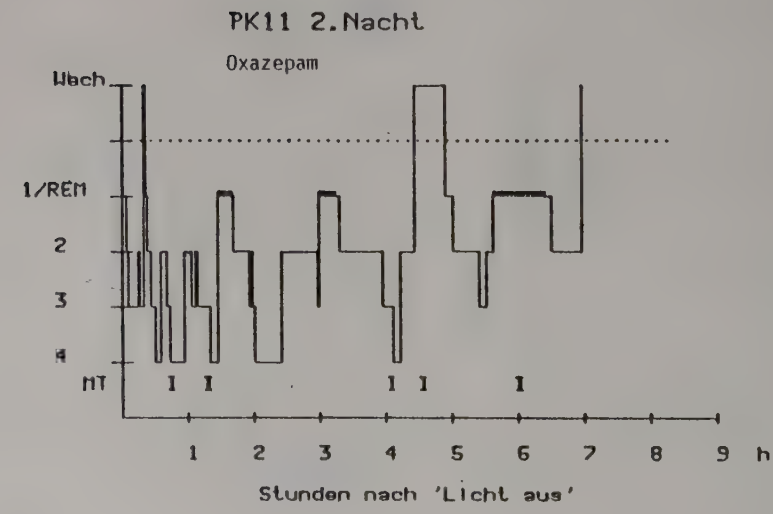
Placebo

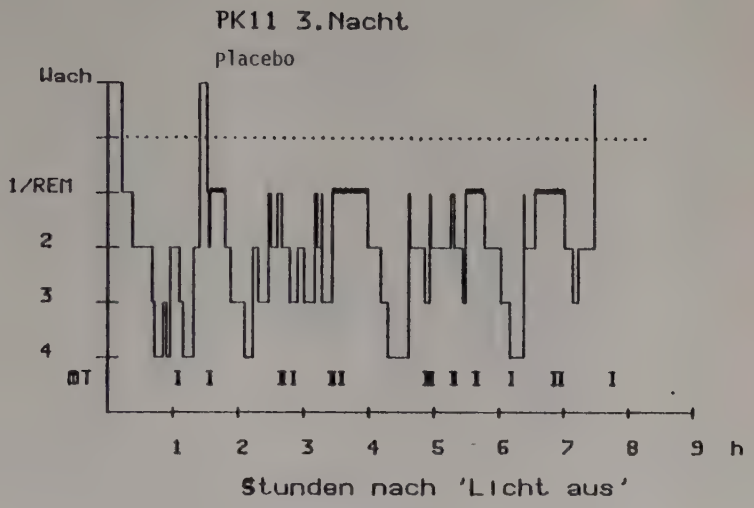



PK10 5.Nacht
Midazolam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
I II I
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'

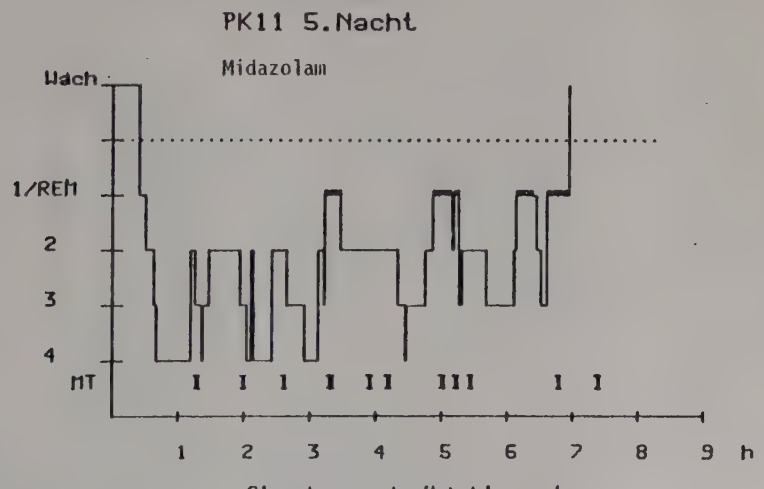

PK10 6.Nacht
Midazolam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
I I I I
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'

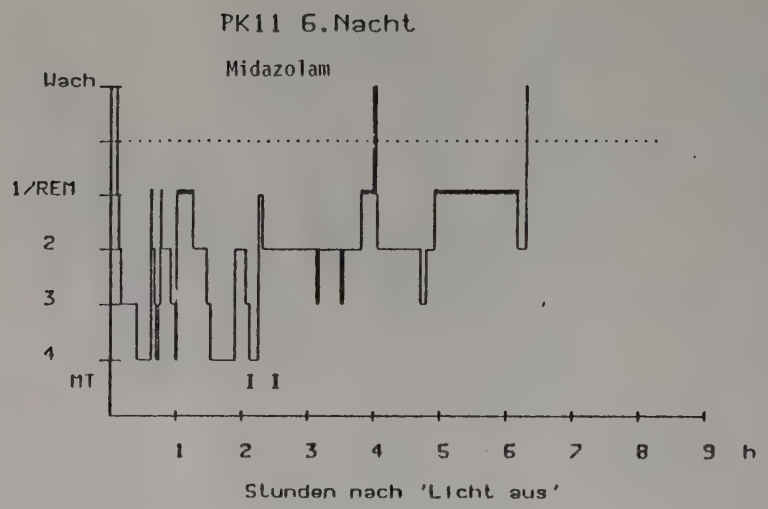

PK11 1.Nacht
Oxazepam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'

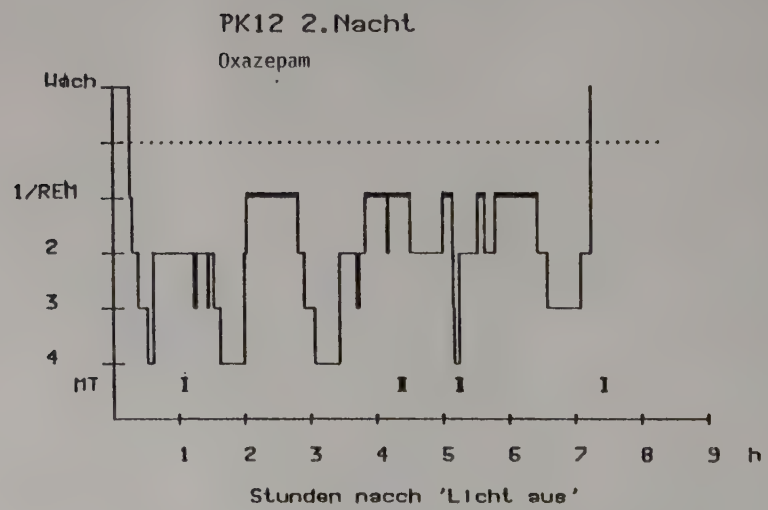

PK11 2.Nacht
Oxazepam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'



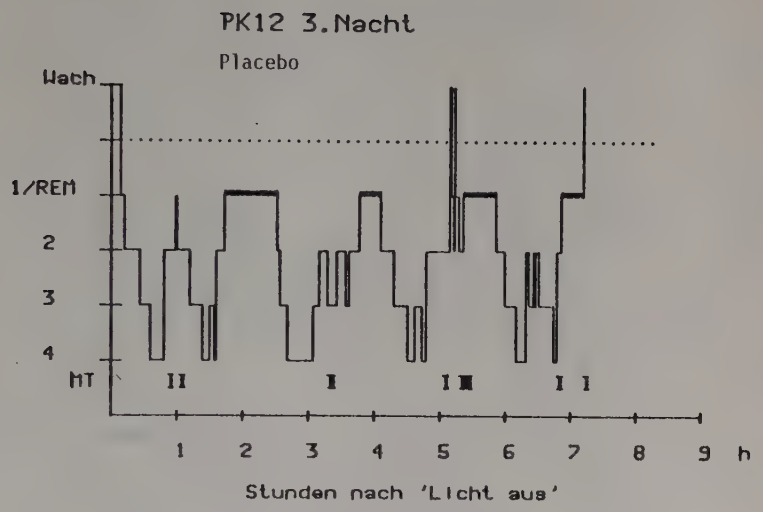
Die 4. Nacht konnte wegen technischer Schwierigkeiten (abgelöste Elektrode) nicht ausgewertet werden.

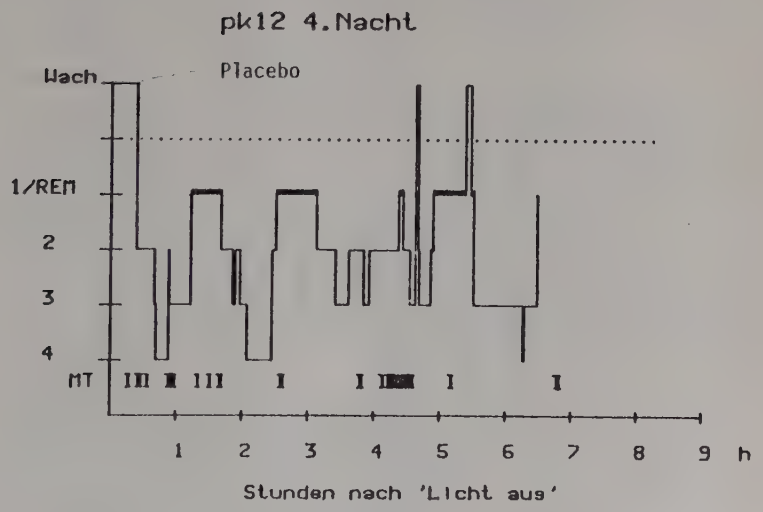


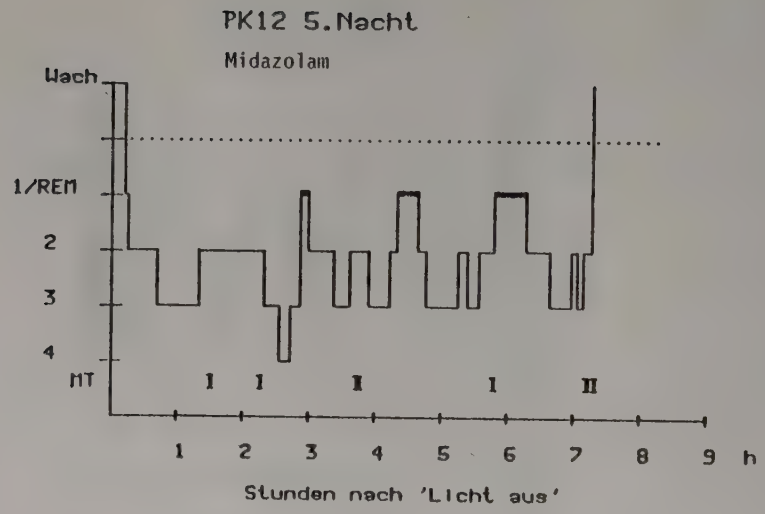


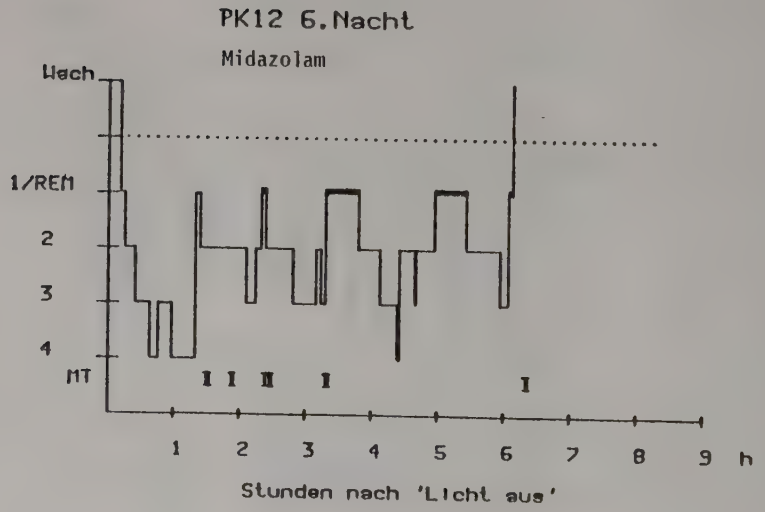


Die 1. Nacht konnte wegen technischer Schwierigkeiten (abgelöste Elektrode) nicht ausgewertet werden.


PK12 3.Nacht
Placebo
Wach
1/REM
2
3
4
MT
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'


pk12 4.Nacht
Placebo
Wach
1/REM
2
3
4
MT
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'


PK12 5.Nacht
Midazolam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
I I I I II
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'


PK12 6.Nacht
Midazolam
Wach
1/REM
2
3
4
MT
I I II I I
1 2 3 4 5 6 7 8 9 h
Stunden nach 'Licht aus'

7. Literaturverzeichnis:

Adam,K.,L.Adamson,V.Brezinova,W.M.Hunter,J.Oswald: Nitrazepam: Lastingly effective but trouble on withdrawal. Br.Med.J. 1 (1976) 1558 - 1560

Adam,K.,L.Adamson,V.Brezinova,J.Oswald: Do placebos alter sleep? Br.Med.J. 1(1980)195 - 196

Altman,D.G.: Statistics and ethics in medical research. Br.Med.J. Vol. 281 (1980) 1612 - 1614

Allonen,H.,G.Ziegler,U.Klotz: Effectkinetics of midazolam, a new hypnotic benzodiazepine. Submitted to Clin.Pharm.Ther. 1981

Aserinsky,E.,N.Kleitman:Regularly occuring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. Science 118 (1953)273 - 274

Baust,W.:Ermüdung,Schlaf und Traum. Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart 1970

Baust,W.:Schlaf und Pharmaka. In: Harrer,G.,V.Leutner: Schlaf und Pharmakon. Editiones Roche Basel 1979

Becker-Carus,Chr.:Wer träumt, schläft besser.Ergebnisse der modernen Schlafforschung. Franckshe Verlagshandlung Stuttgart 1977

Becker-Carus,Chr.,Th.Heyden:Stress-Wirkungen in Labor und Realsituation in Abhängigkeit von REM-Schlaf und psychophysiologischer Aktivation. Z.exp.angew.Psychol. 26(1979)37 - 52

Becker-Carus,Chr.,Th.Heyden,G.Ziegler:Psychophysiologische Methoden. Eine Einführung. Enke Stuttgart 1979

Beckmann,H.,H.Hippius:Gebrauch und Mißbrauch von Schlafmitteln in der Sicht des Psychiaters. Internist 17(1976)245 - 252

Benkert,O.,H.Hippius:Psychiatrische Pharmakotherapie. Springer Berlin 1976

Berger,H.:Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. Arch. Psychiatr.Nerv.Krankh. 87(1929)527 - 570

Birbaumer,N.:Psychophysiologie der Angst. Urban und Schwarzenberg München 1977

Birbaumer,N.:Physiologische Psychologie. Springer Berlin 1975

Bochnik,H.J.,H.Donike,R.Fetting,W.Pittrich:Über die Verordnung von Schlaf-,Beruhigungs- und Schmerzmitteln in freien Praxen.

In:Bürger-Prinz,H.,P.A.Fischer(Hrsg.):Schlaf,Schlafverhalten und Schlafstörunen. Enke Stuttgart 1967

Borkovec,Th.D.,B.L.Hennings:The role of physiological attention focusing in the relaxation treatment of sleep disturbance, general tension and specific stress reaction. Beh.Res.and Therapy 16(1978)7 - 19

Borkovec,Th.D.,Th.Weerts:Effects of progressive relaxation on sleep disturbance:An electroencephalographic evaluation. Psychosom.Med. 38,3(1976)173 - 180

Braestrup,C.,M.Nielsen:Benzodiazepine Receptors. Arzeim.Forsch./ Drug Res. 30(I)(1980)852 - 857

Browman,C.P.,D.J.Tepas:The effects of pre-sleep activity on all-night-sleep. Psychophysiology 13,6(1976)536 - 540

Browman,C.P.:Sleep following sustained exercise. Psychophysiology 17,6(1980)577 - 580

Christie,M.J.,D.D.Woodman:Biochemical Methods. In:Martin,I., P.H.Venables (Eds.):Techniques in Psychophysiology. Wiley Chichester 1980

Clauß,G.,H.Ebner:Grundlagen der Statistik. VEB Volk und Wissen Berlin 1974

Coates,T.J.,M.R.Rosekind,R.J.Strossen,C.E.Thoressen,K.Kirmil-Gray:Sleep-recordings in the laboratory and home:A comparative analysis. Psychophysiology 16,4(1979)339 - 346

DaPrada,M.,L.Pieri,G.B.Picotti:Effect of Midazolam on stress-induced increase of plasma-catecholamines. Basel 1979 (unveröffentl. Mitteilung Hoffmann-LaRoche)

Davison,G.C.,J.M.Neale:Klinische Psychologie. Urban und Schwarzenberg münchen 1979

Dement,W.,N.Kleitman:The relation of eye movement during sleep to dream activitiy: An objective method for the study of dreaming. J.Exp.Psychol. 53(1957)376 - 381

Dittrich,A.:Probleme der pharmakonsychologischen Forschung. In:Schraml,W.J.,U.Baumann:Klinische Psychologie Bd. II. Huber Bern 1974

Engel,R.R.,P.Engel-Sittenfeld:Schlafverhalten, Persönlichkeit und Schlafmittelgebrauch von Patienten mit chronischen Schlafstörungen. Nervenarzt 51(1980)22 - 29

Engel-Sittenfeld,P.,R.R.Engel,H.P.Huber,K.Zangl:Wirkmechanismen psychologischer Therapieverfahren bei der Behandlung chronischer Schlafstörungen. Ztschr.f.Kl.Psychologie 9 (1980)34 - 52

Finke,J.,W.Schulte:Schlafstörungen. Thieme Stuttgart 1979

Forth,W.,D.Henschler,W.Rummel:Pharmakologie und Toxikologie. BI Wissenschaftsverlag Mannheim 1977

Franke,H.:Über das physiologische und pathologische Schlaf- und Wachverhalten von Betagten. Z.Gerontol. 12(1979)187 - 199

Gaillard,J.-M.,:Brain catecholaminergic activity in relation to sleep. In:Priest,R.G.,A.Pletscher,J.Ward (eds.):Sleep research. MTP Lancaster 1979

Glaubman,H.,J.Orbach,O.Aviram,J.Frieder,M.Frieman,O.Pelled, R.Glaubman:REM-deprivation and divergent thinking. Psychophysiology 15,1(1978)75 - 79

Göthert,M.:Pharmakologische Grundlagen der Therapie mit Schlafmitteln. Therapiwoche 30(1980)5105 - 5108

Harrer,G.,V.Leutner:Schlaf und Pharmakon. Editiones Roche Basel 1979

Heinzl,H.,Ch.Axhausen,U.Böhler,H.Gehrer:Wirkungsvergleich von Triazolam (Halcion) und Flunitrazepam (Rohypnol) in der präoperativen Vorbereitungszeit. Schweiz.med.Wschr. 110,46(1980) 1745 - 1748

Heyden,Th.:Augenaktivität. In Becker-Carus,Chr.,Th.Heyden,G. Ziegler:Psychophysiologische Methoden.Eine Einführung. Enke Stuttgart 1979

Huber-Weidmann,H.:Schlaf, Schlafstörungen, Schlafentzug. Kiepenheuer und Witsch Köln 1976

Iversen,L.J.,S.D.Iversen,S.H.Snyder:Handbook of psychopharmacology, Vol. 3, biochemistry of biogenic amines. Plenum New York 1975

Iversen,L.L.:Dopamine in the brain and its possible role in madness. Trends Biochem.Sci.I(1976)121 - 123

Jacob,H.:Die Behandlung von Schlafstörungen aus der Sicht des Psychiaters mit besonderer Berücksichtigung der Schlafstörungen bei Menschen im höheren Lebensalter. Therapiewoche 30(1980)5125 - 5134

Janzen,R.,J.Hunger:Die Ursachen von Schlafstörungen aus der Sicht des Neurologen. Internist 17(1976)232 - 238

Janzen,R.:Diagnostik von Schlafstörungen und Ansatzpunkte für die Therapie. Therapiewoche 30(1980)5105 - 5108

Jatzkewitz,H.:Neurochemie. Thieme Stuttgart 1978

Johns,M.W.:Sleep and hypnotic drugs. Drugs 9(1975)448 - 478

Jouvet,M.:The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. Ergebn. Physiol. 64(1972)166

Jouvet,M.:Serotonin and sleep in the cat. In: Borchas,J.,E. Usdin (Eds.):Serotonin and behavior. Academic Press New York 1973

Jovanovic,U.J.:Schlaf und Traum. Fischer Stuttgart 1974

Jovanovic,U.J.(Hrsg.):Der Schlaf - Neurophysiologische Aspekte. Barth München 1969

Jovanovic,U.J.:Polygraphic sleep recordings before and after the administration of flunitrazepam. J.Int.Med.Res. 5(1977) 77 - 84

Karacan,J.,A.M.Auch,R.L.Williams:Recent advances in the psychophysiology of sleep and their psychiatric significance. In: Grenell,R.G.,S.Gabay:Biological foundations of psychiatry Vol. 1. New York 1976

Kelle,A.:Wirksamkeit von Entspannungstraining bei chronischen Schlafstörungen. Münster 1980 unveröffentlicht

Kemper,N.,W.Poser,S.Poser:Benzodiazepin-Abhängigkeit. Dtsch. med.Wschr. 105(1980)1702 - 1712

Klotz,U.,L.Kangas,J.Kanto:Clinical pharmakokinetics of benzodiazepines. Fischer Stuttgart 1980

Koella,W.:Physiologie des Schlafs. Kohlhammer Stuttgart 1973

Koella,W.P.:Biochemische Aspekte des Schlafes. Pharmakotherapie 2,4(1979)166 - 176

Kuschinsky,G.:Pharmakologie der Schlafmittel. Internist 17 (1976)239 - 244

Larbig,W.,G.Haag,M.Vollmar,W.Lutzenberger,N.Birbaumer:Die Anwendung differentieller Streßbedingungen in der klinischen Psychosomatik. In:V.Eiff,A.W. (Hrsg.):Streß. Thieme Stuttgart 1980

Loomis,A.L.,E.N.Harvey,G.Hobart:Electrical potentials of the human brain. J.exp.Psychol. 19(1936)249 - 279

Ludwig,L.,G.Ziegler:Eine Methode zur Messung von biochemischen und pharmakokinetischen Daten während des Schlafes. 23. Tagung exp.arb. Psychologen Berlin 1981

McGeer,P.L.,J.C.Eccles,E.D.McGeer:Molecular neurobiology of the mammalian brain. Plenum Press New York 1978

Möhler,H.,T.Okada:Benzodiazepine receptor demonstration in the central nervous system. Science 198(1977)849 - 851

Oswald,J.:Drug research and human sleep. Ann.Rev.Pharmacol. 13(1973)243 - 251

Oswald,J.:Sleep studies in clinical pharmacology. Br.J.clin Pharmac. 10(1980)317 - 326

Oswald,J.,K.Adam:The man who had not slept for 10 years. Br. med.J. Vol 281(1980)1684 - 1685

Priest,R.G.,A.Pletscher,J.Ward (Eds.):Sleep research. MTP Lancaster 1979

Putkonen,P.T.S.:α- and ß-adrenergic mechanisms in the control of sleep stages. In:Priest,R.G.,A.Pletscher:Sleep research

Prinz,P.N.,J.Halter,M.Raskind:Circadian variation of plasma catecholamine in young and old men: Relation to rapid eye movement and slow wave sleep. J.of Cl.Endocrinology and Metabolism 49,2(1979)300 - 304

Ramm,B.,G.Hoffmann:Biomathematik. Enke Stuttgart 1976

Ratge,D.:Methodische Untersuchungen zur Bestimmung der Katecholamine aus biologischen Flüssigkeiten. Anwendung auf pathophysiologische und klinisch-pharmakologische Fragestellungen. Stuttgart 1980 (unveröffentlichte Dissertation)

Rechtschaffen,A.,A.Kales(Eds.):A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. US department of health, education and welfare. Public Health Service 1968

Rüther,E.,H.Hippius:Schlafstörungen und Schlafmittel in der Psychiatrie. In:Harrer,G.,V.Leutner:Schlaf und Pharmakon

Sachs,L.:Angewandte Statistik. Springer Berlin 1978

Schildkraut,J,J,,S.S.Kety:Biogenic amines and emotion. Science 156(1967)509 - 522

Schubert,Fr.-Ch.:Einschlafverlauf und Einschlafstörungen. Verlag P.Lang Frankfurt 1978

Snyder,F.,J.Scott:The psychophysiology of sleep. In: Greenfield,N.S.,R.A.Sternbach (Eds.):Handbook of psychophysiology. Holt, Rinehart, Winston New York 1972

Squires,R.F.,C.Braestrup:Benzodiazepine receptors in rat brain. Nature 266(1977)732 - 734

Strauch,J.:Methoden und Ergebnisse der Schlaf- und Traumforschung. Universitas 1973 1173 - 1182

Stroebel,C.F.:Psychophysiological pharmacology. In:Greenfield, N.S.,R.A.Sternbach(Eds.):Handbook of psychophysiology.

Webb,W.B.,H.W.Agnew:Analysis of the sleep stages in sleep-wakefulness regimens of varied lengths. Psychophysiology 14,5(1977)445 - 450

Wieck,H.H.(Hrsg.):Schlafstörungen - Diagnostik und Therapie in der Praxis. Perimed Erlangen 1980

Williams,R.L.,H.W.Agnew,W.B.Webb:Sleep patterns in young adults:An EEG-study. Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol. 17(1964)376 - 381

Winer,B.J.:Statistical principles in experimental designs. McGraw-Hill Tokyo 1971

Wyatt,R.J.,T.N.Chase,,J.Scott,F.Snyder:Effect of L-Dopa on the sleep af man. Nature 228(1970)999 - 1000

Ziegler,G.:Weitere psychophysiologische Methoden. In:Becker-Carus,Chr.,Th.Heyden,G.Ziegler:Psychophysiologische Methoden, Enke Stuttgart 1979

Ziegler,G.,Th.Heyden,L.Ludwig,Chr.Becker-Carus: Wirksamkeit medikamentöser Therapie von Schlafstörungen unter Laborkontrolle. 23.Tagung exp.arb.Psychologen Berlin 1981 (Poster)

Ziegler,G.,L.Ludwig:Untersuchungen zur Wirksamkeit von Midazolam auf Schlaf und Schlafstörungen. Abschlußbericht an Hoffmann-LaRoche 1980 (unveröffentlicht)

Ziegler,G.,L.Ludwig,U.Klotz,Chr.Becker-Carus:The effect of Midazolam on sleep in healthy men and patients with sleep disorders. Abstract, 3rd World Congress of Biological Psychiatry Stockholm 1981

Ziegler,G.,L.Ludwig:Zur medikamentösen Therapie bei Schlafgestörten: Die Wirksamkeit des neuen Benzodiazepin Midazolam. Submitted to MedWelt 1981

Ziegler,G.: Psychophysiologische und psychologische Untersuchungen zur Wirkung von Midazolam auf Schlaf und Schlafstörungen an schlafgestörten Patienten und gesunden Versuchspersonen. 1st International Sleep Symposium on Midazolam St.Moritz 1981

Tabellarische Darstellung der Rohwerte Klinische Gruppe

	Gesamt	Wechsel	E 1	E 2	Stage 4	3	2	1	REM	W	MT
VP 1											
N 1	490.0	118.0	13.0	44.5	1.0	30.0	205.5	34.5	46.5	161.5	2.0
N 2	463.0	35.0	122.5	165.0	0.0	0.5	154.0	136.5	11.0	159.0	4.0
x̄	471.5	76.5	67.8	104.8	0.5	15.3	179.8	85.5	28.8	160.3	3.0
N 3	442.5	70.0	5.5	16.5	2.5	32.5	189.0	26.5	94.0	98.0	0.0
N 4	451.5	155.0	28.0	29.0	2.5	56.0	165.0	19.5	56.0	152.5	0.0
x̄	447.0	112.5	16.8	22.8	2.5	44.3	177.0	23.0	75.0	125.3	0.0
N 5	445.5	72.0	4.5	9.0	0.5	17.5	280.5	16.0	86.5	44.0	1.0
N 6	461.0	90.0	27.0	32.5	1.5	25.5	259.5	14.0	79.5	81.0	0.0
x̄	453.3	81.0	15.8	20.8	1.0	21.5	270.0	15.0	83.0	62.5	0.5
VP 2											
	451.5	45.0	78.0	79.0	0.0	8.0	75.0	10.0	22.0	336.5	0.0
	475.0	113.0	38.0	39.0	0.5	34.5	306.5	17.5	31.5	83.5	2.0
	463.3	79.0	58.0	59.0	0.3	21.3	190.8	13.8	26.8	210.0	1.0
	469.5	46.0	18.0	19.5	0.0	0.5	232.5	20.5	79.5	136.0	1.0
	469.0	80.0	97.5	98.5	0.0	3.0	258.5	27.5	43.0	134.5	1.0
	469.3	63.0	57.8	59.0	0.0	1.8	245.5	24.0	61.3	136.3	1.0
	537.0	127.0	14.0	24.0	8.0	39.0	339.0	20.5	97.5	30.0	6.0
	464.0	46.0	11.5	27.0	0.0	0.0	242.0	25.5	162.5	29.5	9.0
	500.5	86.5	12.8	25.5	4.0	19.5	290.5	23.0	130.0	29.8	7.5
VP 3											
	503.0	142.0	28.0	32.5	39.0	52.0	208.5	28.5	113.0	62.0	0.0
	464.0	116.0	4.0	7.5	50.0	36.0	232.0	34.5	61.5	50.0	0.0
	483.5	129.0	16.0	20.0	44.5	44.0	220.3	31.5	87.3	56.0	0.0
	504.0	116.0	28.5	103.0	22.0	53.0	180.5	27.0	67.5	154.0	0.0
	517.0	93.0	154.0	189.0	41.5	25.0	146.0	32.5	24.0	248.0	0.0
	510.5	104.5	91.3	146.0	31.8	39.0	163.3	29.8	45.8	201.0	0.0
	524.5	136.0	18.0	20.0	32.5	47.0	266.5	29.0	84.5	65.0	0.0
	493.5	51.0	14.5	14.5	6.0	17.0	348.5	6.5	80.0	35.5	0.0
	509.0	93.5	16.3	17.3	19.3	32.0	307.5	17.8	82.3	50.3	0.0
VP 4											
	480.0	35.0	9.5	41.0	0.0	0.0	315.0	44.5	89.0	31.0	1.0
	463.0	22.0	47.0	51.5	0.0	0.0	219.5	85.0	6.0	152.5	0.0
	471.5	28.5	28.3	46.3	0.0	0.0	267.3	64.8	47.5	91.8	0.5
	461.0	41.0	28.5	32.5	0.0	10.5	270.5	43.5	72.5	64.0	0.0
	470.0	54.0	12.0	16.0	0.5	16.0	297.0	70.0	64.5	22.0	0.0
	465.5	47.5	20.3	24.3	0.3	13.3	283.8	56.8	68.5	43.0	0.0
	470.0	30.0	22.0	26.0	0.0	0.0	334.0	39.0	59.0	46.0	0.0
	470.0	31.0	20.0	29.5	0.0	0.0	314.0	31.0	98.0	26.0	2.0
	474.0	34.5	21.0	27.8	0.0	0.0	324.0	35.0	78.5	36.0	1.0

VF 5

437.5	136.0	10.0	17.0	8.5	36.5	238.5	35.0	82.5	35.5	2.0
474.5	109.0	1.0	14.5	6.0	20.0	299.5	32.0	84.0	32.0	2.0
456.0	122.5	5.5	15.8	7.3	28.3	269.0	33.5	83.3	33.8	2.0
494.0	93.0	4.0	54.5	4.5	15.5	280.0	55.0	70.5	63.0	11.0
485.5	112.0	20.5	28.5	0.5	20.5	268.5	48.5	86.5	54.0	14.0
489.8	102.5	12.3	41.5	2.5	18.0	274.3	51.8	78.5	58.5	12.5
477.5	36.0	31.0	33.0	0.0	0.0	300.0	12.5	53.0	110.0	4.0
446.5	36.0	20.5	25.5	0.0	0.0	312.5	20.0	36.0	77.5	1.0
462.0	36.0	25.8	29.3	0.0	0.0	306.3	16.3	44.5	93.8	2.5

VF 6

486.5	85.0	99.0	101.5	0.0	0.5	190.5	36.0	65.5	193.5	1.0
448.5	101.0	60.5	64.0	3.0	24.0	194.5	37.0	81.0	109.0	0.0
467.5	93.0	79.8	82.8	1.5	12.3	192.5	36.5	73.3	151.3	0.5
496.0	109.0	66.5	71.5	0.0	11.5	202.5	43.0	62.0	177.0	0.0
501.0	98.0	89.0	91.0	0.0	29.0	184.5	36.0	101.0	150.5	0.0
498.5	103.5	77.8	81.3	0.0	20.3	193.5	39.5	81.5	163.8	0.0
502.5	59.0	67.0	69.0	0.0	10.5	271.0	20.5	69.0	131.5	0.0
455.0	49.0	41.0	44.0	0.0	7.5	236.5	12.0	45.5	153.0	1.0
478.8	54.0	54.0	56.5	0.0	9.0	253.8	16.3	57.3	142.3	0.5

VF 7

437.5	63.0	23.5	74.0	0.0	19.5	218.0	15.5	31.0	150.5	6.0
474.5	85.0	43.5	44.5	4.5	34.0	303.5	11.5	47.0	74.0	0.0
456.0	74.0	33.5	59.3	2.3	26.8	260.8	13.5	39.0	112.3	3.0
494.5	81.0	36.0	40.5	5.0	33.0	152.5	28.5	56.5	219.0	0.0
510.5	120.0	30.0	32.0	19.5	47.5	260.5	28.0	78.5	76.5	0.0
502.5	100.5	33.0	36.3	12.3	40.3	206.5	28.3	67.5	147.8	0.0
469.0	119.0	9.5	13.5	2.5	32.0	111.0	30.5	8.5	275.0	1.0
464.0	82.0	32.5	38.5	5.5	40.5	267.5	36.0	0.0	114.5	0.0
462.0	100.5	21.0	26.0	4.0	36.3	189.3	33.3	4.3	194.8	0.5

Tabellarische Darstellung der Prozentwerte Klinische Gruppe

	Wechsel	E1	E2	Stage 4	3	2	1	REM	Wach	MT
VP 1										
1 480.0	24.6	2.7	9.3	0.2	6.3	42.8	7.2	9.7	33.6	0.4
Nacht 2 463.0	7.6	26.5	35.6	0.0	0.1	33.3	29.5	2.4	34.3	0.9
$\bar{x}$ 471.5	16.1	14.6	22.5	0.1	3.2	38.0	18.3	6.0	34.0	0.6
3 442.5	15.8	1.2	3.7	0.6	7.3	42.7	6.0	21.2	22.1	0.0
4 451.5	34.3	6.2	6.4	0.6	12.4	36.5	4.3	12.4	33.8	0.0
$\bar{x}$ 447.0	25.1	3.7	5.1	0.6	9.9	39.6	5.2	16.8	28.0	0.0
5 445.5	16.2	1.0	2.0	0.1	3.9	63.0	3.6	19.4	9.9	0.2
6 461.0	19.5	5.9	7.0	0.3	5.5	56.3	3.0	17.2	17.6	0.0
$\bar{x}$ 453.3	17.8	3.4	4.5	0.2	4.7	59.6	3.3	18.3	13.7	0.1
VP 2										
451.5	10.0	17.3	17.5	0.0	1.8	16.6	2.2	4.9	74.5	0.0
475.0	23.8	8.0	8.2	0.1	7.3	64.5	3.7	6.6	17.6	0.4
463.3	16.9	12.6	12.9	0.1	4.5	40.6	2.9	5.8	46.1	0.2
469.5	9.8	3.8	4.2	0.0	0.1	49.5	4.4	16.9	29.0	0.2
469.0	17.1	20.8	21.0	0.0	0.6	55.1	5.9	9.2	29.1	0.2
469.3	13.4	12.3	12.6	0.0	0.4	52.3	5.1	13.1	29.0	0.2
537.0	23.6	2.6	4.5	1.5	7.3	63.1	3.8	18.2	5.6	1.1
464.0	9.9	2.5	5.8	0.0	0.0	52.2	5.5	35.0	6.4	1.9
500.5	16.8	2.5	5.1	0.7	3.6	57.6	4.7	26.6	6.0	1.5
VP 3										
503,0	28.2	5.6	6.5	7.8	10.3	41.5	5.7	22.5	12.3	0.0
464,0	25.0	0.9	1.6	10.8	7.8	50.0	7.4	13.3	10.8	0.0
483,5	26.6	3.2	4.0	9.3	9.0	45.7	6.6	17.9	11.6	0.0
504,0	23.0	5.7	20.4	4.4	10.5	35.8	5.4	13.4	30.6	0.0
517,0	18.0	29.8	36.6	8.0	4.8	28.2	6.3	4.6	48.0	0.0
510,5	20.5	17.7	28.5	6.2	7.7	32.0	5.8	9.0	39.3	0.0
524,5	25.9	3.4	3.8	6.2	9.0	50.8	5.5	16.1	12.4	0.0
493,5	10.3	2.9	2.9	1.2	3.4	70.6	1.3	16.2	7.2	0.0
509,0	18.1	3.2	3.4	3.7	6.2	60.7	3.4	16.2	9.8	0.0

VP 4	Wachzeit	E 1	E 2	Stage 4	3	2	1	REM	Wach	MT
480.0	7.3	2.0	8.5	0.0	0.0	65.6	9.3	18.5	6.5	0.2
463.0	4.8	10.2	11.1	0.0	0.0	47.4	18.4	1,3	32.9	0.0
$\bar{x}$ 471.5	6.0	6.1	9.8	0.0	0.0	56.5	13.8	9.9	19.7	0.1
461.0	8.9	6.2	7.0	0.0	2.3	58.7	9.4	15.7	13.9	0.0
470.0	11.5	2.6	3.4	0.1	3.4	63.2	14.9	13.7	4.7	0.0
$\bar{x}$ 465.5	10.2	4.4	5.2	0.1	2.8	60.9	12.2	14.7	9.3	0.0
478.0	7.9	4.6	5.4	0.0	0.0	69.9	8.2	12.3	9.6	0.0
470.0	6.6	4.3	6.3	0.0	0.0	66.8	6.6	20.9	5.5	0.4
$\bar{x}$ 474.0	7.3	4.4	5.9	0.0	0.0	68.3	7.4	16.6	7.6	0.2
VP 5										
437.5	31.1	2.3	3.9	1.9	8.3	54.5	8.0	18.9	8.1	0.5
474.5	23.0	0.2	3.1	1.3	4.2	63.1	6.7	17.7	6.7	0.4
456.0	27.0	1.2	3.5	1.6	6.3	58.8	7.4	18.3	7.4	0.4
494.0	18.8	0.8	11.0	0.9	3.1	56.7	11.1	14.3	12.8	2.2
485.5	23.1	4.2	5.9	0.1	4.2	55.3	10.0	17.8	11.1	2.9
489.8	20.9	2.5	8.5	0.5	3.7	56.0	10.6	16.0	11.9	2.6
477.5	7.5	6.5	6.9	0.0	0.0	62.8	2.6	11.1	23.0	0.8
446.5	8.1	4.6	5.7	0.0	0.0	70.0	4.5	8.1	17.4	0.2
462.0	7.8	5.5	6.3	0.0	0.0	66.4	3.5	9.6	20.2	0.5
VP 6										
486.5	17.5	20.3	20.9	0.0	0.1	39.2	7.4	13.5	39.8	0.2
448.5	22.5	13.5	14.3	0.7	5.4	43.4	8.2	18.1	24.3	0.0
467.5	20.0	16.9	17.6	0.3	2.7	41.3	7.8	15.8	32.0	0.1
496.0	22.0	13.4	14.4	0.0	2.3	40.8	8.7	12.5	35.7	0.0
501.0	19.6	17.8	18.2	0.0	5.8	36.8	7.2	20.2	30.0	0.0
498.5	20.8	15.6	16.3	0.0	4.1	38.8	7.9	16.3	32.9	0.0
502.5	11.7	13.3	13.7	0.0	2.1	53.9	4.1	13.7	26.2	0.0
455.0	10.8	9.0	9.7	0.0	1.6	52.0	2.6	10.0	33.6	0.2
478.8	11.3	11.2	11.7	0.0	1.9	53.0	3.4	11.9	29.9	0.1
VP 7										
437.5	14.4	5.4	16.9	0.0	4.5	49.8	3.5	7.1	34.4	1.4
474.5	17.9	9.2	9.4	0.9	7.2	64.0	2.4	9.9	15.6	0.0
456.0	16.2	7.3	13.1	0.5	5.8	56.9	3.0	8.5	25.0	0.7
494.5	16.4	7.3	8.2	1.0	6.7	30.8	5.8	11.4	44.3	0.0
510.5	23.5	5.9	6.3	3.8	9.3	51.0	5.5	15.4	15.0	0.0
502.5	19.9	6.6	7.2	2.4	8.0	40.9	5.6	13.4	29.6	0.0
460.0	25.9	2.1	2.9	0.5	7.0	24.1	6.6	1.8	59.8	0.2
464.0	17.7	7.0	8.3	1.2	8.7	57.7	7.8	0.0	24.7	0.0
462.0	21.8	4.5	5.6	0.9	7.8	40.9	7.2	0.9	42.2	0.1

Tabellarische Darstellung der Rohwerte der Kontrollgruppe (in Minuten)

	Gesamt	Wechsel	E 1	E 2	Stage 4	3	2	1	REM	wach	MT
	VP 1										
N 1	498.0	49.0	14.5	19.0	34.0	52.0	286.0	8.5	101.0	14.0	5
N 2	448.5	63.0	30.0	33.5	13.0	51.0	260.0	8.0	70.5	39.5	13
$\bar{x}$	473.3	56.0	22.3	26.3	23.5	51.5	273.0	8.3	85.8	26.8	9
N 3	466.5	76.0	7.5	9.5	47.5	61.5	206.5	10.0	121.0	12.5	15
N 4	434.0	68.0	24.5	28.0	59.5	38.0	201.0	8.0	83.5	40.5	7
$\bar{x}$	450.3	72.0	16.0	18.8	53.5	49.8	203.8	9.0	102.3	26.5	11
N 5	409.0	54.0	7.5	9.0	53.5	61.0	238.0	1.5	46.5	7.0	3
N 6	456.5	68.0	15.0	17.5	58.5	40.0	258.5	6.0	75.0	14.5	8
$\bar{x}$	432.8	61.0	11.3	13.3	56.0	50.5	248.3	3.8	60.8	10.8	5
	VP 2										
	514.0	44.0	56.5	65.0	8.0	71.0	276.5	6.0	88.5	60.5	7
	487.5	25.0	40.0	43.5	0.0	37.0	281.5	6.0	120.5	40.5	4
	500,8	34.5	48.3	54.3	4.0	54.0	279.0	6.0	104.5	50.5	5
	469.0	49.0	25.0	32.5	34.5	33.0	206.0	13.0	148.0	31.5	6
	449,0	31.0	59.5	63.0	37.0	36.0	220.5	9.5	86.5	59.0	1
	459,0	40.0	42.3	47.8	35.8	34.5	213.3	11.3	117.3	45.3	3
	402,0	30.0	21.0	22.5	0.0	67.0	249.0	7.5	54.5	20.5	7
	476,0	36.0	23.5	27.0	3.0	70.0	295.0	3.5	81.0	23.0	1
	439,0	33.0	22.3	24.8	1.5	68.5	272.0	5.5	67.8	21.8	4
	VP 3										
	510.0	99.0	28.5	32.0	52.5	28.5	297.0	25.5	66.5	37.5	5
	423.5	89.0	19.0	22.5	44.0	59.0	206.0	18.0	35.5	53.0	16
	466.8	94.0	23.8	27.3	48.3	43.8	251.5	21.8	51.0	45.3	10
	400.0	114.0	43.0	47.5	66.0	46.0	163.0	5.5	75.0	42.5	4
	403.0	69.0	6.5	9.5	41.5	38.0	184.0	8.0	116.0	8.5	14
	401.5	91.5	24.8	28.5	53.8	42.0	173.5	6.8	95.5	25.5	9
	415.5	50.0	9.5	13.5	55.0	44.0	184.5	4.5	114.0	9.0	9
	380.0	69.0	2.0	4.5	51.0	38.0	184.5	8.0	92.5	1.5	9
	397.8	59.5	5.8	9.0	53.0	41.0	184.5	6.3	103.3	5.3	9

Anmerkung: Die Nächte sind hier noch Medikamentenbedingu
geordnet. D.h., wenn die Reihenfolge im Experiment geänd
wurde, sind die Daten hier in der geplanten Abfolge

VP 4										
✗149.0	32.0	4.5	10.0	26.0	35.5	77.0	6.0	0.0	4.0	1.0
✗363.0	38.0	4.5	10.0	69.5	25.5	195.0	7.5	45.5	18.5	3.0
~~256.0~~	~~35.0~~	~~4.5~~	~~10.0~~	~~47.8~~	~~30.5~~	~~136.0~~	~~6.8~~	~~22.8~~	~~11.3~~	~~2.0~~
424.5	41.0	5.5	7.5	39.0	41.0	283.0	8.5	41.0	12.0	0.0
396.0	43.0	2.5	7.0	37.5	40.5	195.5	15.0	102.0	3.5	4.0
410.3	42.0	4.0	7.3	38.3	40.8	239,3	11.8	71.5	7.8	2.0
444.5	56.0	7.5	13.0	31.5	43.5	254.0	6.5	100.0	7.0	4.0
326.5	29.0	2.0	5.0	5.5	57.0	196.0	7.5	57.5	1.5	3.0
385.5	42.5	4.8	9.0	18.5	50.3	225.0	7.0	78.8	4.3	3.5
VP 5										
488.5	33.0	79.5	138.5	78.0	43.5	159.0	52.0	32.0	109.0	30.0
446.0	38.0	13.0	17.5	29.5	52.5	199.5	14.0	128.5	12.5	19.0
467,3	35.5	46.3	78.0	53.8	48.0	179.3	33.0	80.3	60.8	24.5
412.5	47.0	4.0	7.5	58.5	50.0	133.5	19.5	134.0	6.0	22.0
421.5	37.0	11.5	15.5	62.0	65.0	142.0	36.5	78.5	33.5	8.0
417.0	42.0	7.8	11.5	60.3	57.5	137.8	28.0	106.3	19.8	15.0
366.5	26.0	1.5	5.0	53.0	45.5	195.0	6.5	59.0	2.5	10.0
406.5	30.0	8.0	20.5	56.0	45.5	206.5	15.5	67.0	7.5	17.0
386.5	28.0	4.8	12.8	54.5	45.5	200.8	11.0	63.0	5.0	13.5
VP 6										
371.0	28.0	5.0	11.0	61.0	26.5	220.0	9.5	39.5	9.0	11.0
409.0	23.0	15.0	27.0	83.0	30.5	196.5	11.5	65.0	22.5	0.0
390.0	25.5	10.0	19.0	72.0	28.5	208.3	10.5	52.3	15.8	5.5
364.5	24.0	9.5	13.5	53.5	20.0	200.5	10.5	67.0	9.0	8.0
435.5	36.0	15.0	21.0	49.0	50.0	214.0	17.0	76.5	17.0	24.0
400.0	30.0	12.3	17.3	51.3	35.0	207.3	13.8	71.8	13.0	16.0
373.5	22.0	7.0	8.5	9.5	52.0	221.5	1.5	75.0	6.5	15.0
409.5	23.0	11.5	16.0	91.0	23.5	204.0	6.5	71.0	11.0	5.0
391.5	22.5	9.3	12.3	50.3	37.8	212.8	4.0	73.0	8.8	10.0

✗ wurde nicht ausgewertet, daher Wert aus Nacht 2 als Mittelwert (technischer Fehler, Elektrode abgelöst, siehe auch Darstellung des Schlafkurven)

VP 7										
425.0	38.0	26.5	39.5	39.0	30.0	220.0	28.0	73.0	27.0	16
415.5	35.0	5.5	17.5	44.5	47.0	215.0	13.0	75.0	5.0	32
420.3	36.5	16.0	28.5	41.8	38.5	217.5	20.5	74.0	16.0	24
395.5	36.0	3.5	10.0	10.5	54.0	186.5	34.5	90.0	11.5	17
X 395.5	36.0	3.5	10.0	10.5	54.0	186.5	34.5	90.0	11.5	17
395.5	36.0	3.5	10.0	10.5	54.0	186.5	34.5	90.0	11.5	17
397.5	32.0	7.5	12.5	57.0	45.0	231.0	9.0	45.0	7.0	7
409.5	45.0	9.0	17.0	42.5	77.0	200.0	25.0	50.5	8.5	12
403.5	38.5	8.3	14.8	49.8	61.0	215.5	17.0	47.8	7.8	9
VP 8										
430.5	44.0	9.5	25.5	0.0	39.0	222.0	31.5	116.5	9.0	25
437.5	57.0	5.0	16.0	16.0	59.0	170.0	34.0	142.5	4.5	23
434.0	50.5	7.3	20.8	8.0	49.0	196.0	32.8	129.5	6.8	24
395.0	37.0	4.0	11.5	8.5	32.5	170.5	25.5	148.0	3.5	13
X 395.0	37.0	4.0	11.5	8.5	32.5	170.5	25.5	148.0	3.5	13
395,0	37.0	4.0	11.5	8.5	32.5	170.5	25.5	148.0	3.5	13
381.5	56.0	8.5	17.5	30.0	53.5	146.5	21.0	114.5	10.5	11
404.5	50.0	31.5	36.5	8.0	76.0	187.0	5.0	86.0	31.0	23
393.0	53.0	20.0	27.0	19.0	64.8	166.8	13.0	100.3	20.8	17
VP 9										
422.0	37.0	7.5	24.0	66.0	33.5	179.0	22.0	98.0	19.0	9
419.5	32.0	11.0	14.5	63.5	22.0	159.5	10.5	142.0	11.0	22
420.8	34.5	9.3	19.3	64.8	27.8	169.3	16.3	120.0	15.0	15
444.0	41.0	16.0	34.5	35.5	45.5	167.5	40.0	116.0	15.5	48
445.0	27.0	43.5	64.5	15.5	20.0	141.5	23.0	191.0	51.0	6
444.5	34.0	29.8	49.5	25.5	32.8	154.5	31.5	153.5	33.3	27
439.0	31.0	7.5	25.5	40.0	42.0	242.0	33.5	64.0	7.0	21
426.0	30.0	23.5	29.0	19.5	44.0	218.5	17.5	98.5	23.0	10
432.5	30.5	15.5	27.3	29.8	43.0	230.3	25.5	81.3	15.0	15

X jeweils nur 1 Placebo-Nacht (Reihenfolge vertauscht, zur Auswertung kam je 1 Placebo-Nacht und die beiden regulären Midazolam-Nächte; siehe auch Darstellung der Schlafkurven

VP 10											
	428.5	16.0	10.5	16.0	0.0	30.0	318.0	6.5	60.5	10.0	7.0
	447.5	40.0	10.0	16.0	44.5	55.5	251.0	28.5	45.0	17.0	12.0
	438.0	28.0	10.3	16.0	22.3	42.8	284.5	17.5	52.8	13.5	9.5
	457.0	50.0	42.0	46.0	46.0	63.0	187.0	8.0	97.5	41.5	28.0
	454.5	31.0	41.0	45.0	29.0	76.0	206.0	24.0	78.0	40.5	2.0
	455.8	40.5	41.5	45.5	37.5	69.5	196.5	16.0	87.8	41.0	15.0
	431.0	32.0	14.0	21.5	48.5	40.0	182.5	30.5	105.5	13.5	21.0
	418.5	27.0	8.5	16.0	38.0	55.5	228.0	13.5	69.5	8.0	12.0
	424.8	29.5	11.3	18.8	43.3	47.8	205.3	22.0	87.5	10.8	16.5
VP 11											
	421.5	58.0	0.5	3.0	57.0	40.0	194.0	18.5	91.5	10.5	20.0
	440.5	51.0	2.0	6.0	56.5	59.0	184.0	27.0	76.0	32.0	12.0
	431.0	54.5	1.3	4.5	56.8	49.5	189.0	22.8	83.8	21.3	16.0
✱	473.5	70.0	14.5	24.5	54.0	79.5	169.5	32.5	91.0	21.5	57.0
×	~~439.5~~	~~59.0~~	~~25.5~~	~~32.0~~	~~62.0~~	~~98.5~~	~~153.0~~	~~13.5~~	~~68.0~~	~~25.0~~	~~39.0~~
	~~458.0~~	~~64.5~~	~~20.0~~	~~28.3~~	~~58.0~~	~~89.0~~	~~161.3~~	~~23.0~~	~~79.5~~	~~23.3~~	~~48.0~~
	439.5	59.0	25.5	32.0	62.0	98.5	153.0	13.5	68.0	25.0	39.0
	397.5	40.0	7.5	9.5	46.0	43.0	183.5	8.0	104.5	9.5	6.0
	418.5	49.5	16.5	20.8	54.0	70.8	168.3	10.8	86.3	17.3	22.5
VP 12											
	452.0	40.0	16.5	19.0	56.5	63.5	164.5	2.5	139.0	16.0	20.0
✱	452.0	40.0	16.5	19.0	56.5	63.5	164.5	2.5	139.0	16.0	20.0
	452.0	40.0	16.5	19.0	56.5	63.5	164.5	2.5	139.0	16.0	20.0
	456.5	56.0	10.0	14.0	67.0	100.0	125.5	12.5	120.0	12.5	38.0
	405.0	49.0	12.5	24.5	27.0	118.5	83.0	0.0	100.0	28.5	96.0
	430.8	52.5	11.3	19.3	47.0	109.3	104.3	6.3	110.0	20.5	67.0
	442.5	34.0	13.5	17.0	10.5	156.0	198.0	3.5	56.5	13.0	24.0
	381.5	34.0	12.5	17.0	32.5	81.0	167.0	6.0	68.0	12.0	30.0
	415.5	34.0	13.0	17.0	21.5	118.5	182.5	4.8	62.3	12.5	27.0

× nur 1 Placebo-Nacht (falsch eingegeben, jedoch bei Auswertung berücksichtigt)

✱ nur 1 Oxazepam-Nacht, daher West eines Nacht als Mittelwert

Lebenslauf:

Ich wurde am 17. September 1951 als zweites Kind des Raimund Ziegler und seiner Ehefrau Hildegard Ziegler in Göppingen geboren. Nach dem Umzug nach Stuttgart im Jahre 1953 besuchte ich dort die Grundschule und anschließend das Eberhard-Ludwigs-Gymnasium, an dem ich 1970 mit dem Abitur abschloß.
Nach dem Wehrdienst, in dem ich zum Krankenpfleger ausgebildet wurde, begann ich im Wintersemester 1971 das Studium der Ev. Theologie an der Universität Tübingen. Während der zwei Jahre, die ich Theologie studierte, war ich aktiv in der Jugendarbeit tätig, wurde zum Kirchengemeinderat gewählt und arbeitete sehr häufig nebenbei als Krankenpfleger in verschiedenen Krankenhäusern in den Bereichen Chirurgie und Gynäkologie.
Im Wintersemester 1973 begann ich dann das Studium der Psychologie. In diesem Fachbereich war seit dem 4. Fachsemester als studentische Hilfskraft bei Prof.Dr.Becker-Carus und Prof.Dr. Birbaumer beschäftigt, unter anderem arbeitete ich aktiv am Aufbau einer neuen Lehrveranstaltung "Einführung in psychophysiologische Methoden" mit und übernahm später selbst einen Teil der Durchführung dieser Veranstaltung.
Im Sommersemester 1976 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Universität Hohenheim, gleichzeitig bestand ich das Vordiplom in Psychologie und begann meine Diplomarbeit bei Prof.Dr.Birbaumer über das Thema "Psychophysiologische Reaktionsmuster bei Angstpatienten". Diese Arbeit führte ich im Rahmen eines DFG-Projektes über Therapieverfahren bei Angststörungen durch. Mit Sondergenehmigung des Dekans des Fachbereichs absolvierte ich dann nach drei Semestern im Hauptstudium das Diplom in Psychologie mit der Gesamtnote sehr gut.
Im Sommer 1978 bestand ich das Physikum in Medizin, kurz danach begann ich als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle meine Tätigkeit am Psychologischen Institut der Universität Münster. Meine Aufgaben dort waren u.a. der Aufbau und die Leitung eines psychophysiologischen Labors, die Betreuung und inhaltliche Gestaltung dieser Forschungsrichtung.

Im Sommer 1979 veröffentlichte ich beim Enke-Verlag in Stuttgart das Taschenbuch "Psychophysiologische Methoden" zusammen mit Chr. Becker-Carus und Thomas Heyden. Dieses Buch resultierte aus den Erfahrungen der sechs Semester lang durchgeführten Lehrveranstaltung. Parallel zu meiner wissenschaftlichen Tätigkeit in Münster setzte ich mein Studium der Medizin in Tübingen fort und bestand im Frühjahr 1980 mein 1. Staatsexamen. Seit Herbst 1980 bin ich als Stipendiat der Robert-Bosch-Stiftung am Institut für Klinische Pharmakologie am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart tätig. Dort arbeite ich an der in Münster begonnenen Schlafforschung weiter und plane eine Studie über psychische Folgen von Tumorerkrankungen in Zusammenarbeit mit der onkologischen Abteilung. Seit dieser Zeit bin ich außerdem regelmäßig zur eigenen therapeutischen Weiterbildung in einer analytisch orientierten Balint-Gruppe; dies stellt eine wichtige Ergänzung zu meiner vor drei Jahren begonnenen Weiterbildung in Verhaltenstherapie dar.